

AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR ANÄSTHESIOLOGIE  
PROF. DR. MED. BERNHARD M. GRAF  
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

KLINISCHE UNTERSUCHUNG DER DETERMINANTEN DER ZEREBRALEN  
OXYGENIERUNG WÄHREND AORTOKORONARER BYPASSOPERATIONEN  
UNTER VERWENDUNG DER HERZ-LUNGEN-MASCHINE

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Medizinischen Fakultät  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Danijel Sikic

2010



AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR ANÄSTHESIOLOGIE  
PROF. DR. MED. BERNHARD M. GRAF  
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

KLINISCHE UNTERSUCHUNG DER DETERMINANTEN DER ZEREBRALEN  
OXYGENIERUNG WÄHREND AORTOKORONARER BYPASSOPERATIONEN  
UNTER VERWENDUNG DER HERZ-LUNGEN-MASCHINE

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Medizinischen Fakultät  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Danijel Sikic

2010

Dekan:	Prof. Dr. Bernhard Weber
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Michael Bucher
2. Berichterstatter:	PD Dr. Michael Hilker
Tag der mündlichen Prüfung:	17.05.2010

# Gliederung

1. Einleitung	6
1.1. Fragestellung und Zielsetzung	10
2. Material und Methoden	11
2.1. Patienten	11
2.2. Ablauf der Narkoseeinleitung und Narkoseführung	11
2.3. Ablauf der aortokoronaren Bypassoperation	12
2.4. Systembeschreibung der MECC	13
2.5. Systembeschreibung der konventionellen Herz-Lungen-Maschine	13
2.6. Parameter der zerebralen Oxygenierung	13
2.6.1. Messung der jugularvenösen Sauerstoffsättigung	14
2.6.2. Zerebrale Oxymetrie mittels Nahinfrarot-Spektroskopie	15
2.7. Einflussgrößen auf die zerebralen Oxygenierung	16
2.7.1. Bestimmung des mittleren arteriellen Blutdrucks	16
2.7.2. Bestimmung der Temperatur	17
2.7.3. Bestimmung des arteriellen CO <sub>2</sub> -Partialdrucks	17
2.7.4. Bestimmung der Hämoglobinkonzentration	18
2.7.5. Bestimmung des Herzindex	19
2.7.6. Bestimmung des zentralen Venendrucks	19
2.8. Datenerhebung	19
3. Ergebnisse	21
3.1. Verlauf der Parameter	21
3.2.1. Verlauf der rSO <sub>2</sub>	21
3.2.2. Verlauf der SjO <sub>2</sub>	22
3.2.3. Verlauf der Temperatur	23

3.2.4. Verlauf des MAP	24
3.2.5. Verlauf des Hb-Wertes	25
3.2.6. Verlauf des PaCO <sub>2</sub>	26
3.2.7. Verlauf des CI	27
3.2.8. Verlauf des ZVD	28
3.2. Korrelation der Variablen	29
3.2.1. Korrelation der Einflussgrößen mit der rSO <sub>2</sub>	29
3.2.2. Korrelation der Einflussgrößen mit der SjO <sub>2</sub>	29
4. Diskussion	30
4.1. Diskussion der Temperatur	30
4.2. Diskussion des MAP	32
4.3. Diskussion des Hb-Wertes	33
4.4. Diskussion des PaCO <sub>2</sub>	34
4.5. Diskussion des Herzindex	35
4.6. Diskussion des ZVD	36
4.7. Diskussion der Methoden	37
4.8. Schlussfolgerung	38
5. Zusammenfassung	40
6. Literaturverzeichnis	42
7. Danksagung	48
8. Lebenslauf	49

# 1. Einleitung

Die aortokoronare Bypassoperation (ACB) stellt einen der am häufigsten durchgeführten invasiven Eingriffe der Herz-Thorax-Chirurgie dar. Durch den zunehmenden Fortschritt sowohl der chirurgischen als auch der anästhesiologischen Techniken ist es gelungen die perioperative Morbidität und Mortalität selbst bei sehr alten und multimorbiden Patienten in den letzten Jahrzehnten so zu senken, dass zunehmend nichtkardiale Komplikationen der ACB in den Mittelpunkt des Interesses gerückt sind. Sehr wichtige und häufige Komplikation stellen dabei die neurologischen Komplikationen dar. Unter dieser Bezeichnung werden eine Reihe von Ereignissen zusammengefasst wie z.B. Schlaganfälle, Enzephalopathien oder postoperative kognitive Defizite <sup>1,2</sup>. Die Inzidenz der Ereignisse variiert dabei abhängig von der untersuchten Ursache der ZNS Schädigung. In der prospektiven Studie von Roach et al. <sup>1</sup> wurden 2.108 Patienten, die sich einer Bypassoperation unterzogen auf negative zerebrale Ereignisse untersucht. Dabei wurden bei 6,1% der Patienten eben solche aufgefunden. Die Patienten wurden abhängig vom neurologischen Insult in 2 Gruppen unterteilt. Gruppe 1, welche 3,1% der Patienten enthielt, umfasste Patienten mit Schlaganfällen, Stupor sowie Koma, während weitere 3% der Gruppe 2 zugeteilt wurden, welche Patienten mit intellektuellem Abfall, Gedächtnisstörungen sowie Krampfanfällen beinhaltete.

McKhann et al. <sup>3</sup> untersuchten 2.711 Patienten, die sich einem aortokoronaren Bypass unterzogen, auf neurologische Komplikationen. Die Inzidenz von Enzephalopathien betrug dabei 6,9%, während 2,7% der Patienten einen Apoplex erlitten. Aufgrund dieser Komplikationen hat sich auch die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus von durchschnittlich 6,6 Tagen bei komplikationsfreien Patienten auf 15,2 Tagen bei Patienten mit Enzephalopathien bzw. 17,5 Tagen bei Patienten mit Apoplex verlängert. Auch die Mortalität hat zugenommen. Betrug sie bei komplikationsfreien Patienten noch 1,4%, hatten Patienten mit Enzephalopathien eine Mortalität von 7,5% und Patienten mit Schlaganfall eine von 22%.

Die Northern New England Cardiovascular Disease Group <sup>4</sup> untersuchte speziell die Langzeit Mortalität von ACB-Patienten, die perioperativ einen Schlaganfall erlitten haben. Von den insgesamt 35.733 untersuchten Patienten erlitten 1,5% einen Schlaganfall. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem Jahr betrug 83%, nach fünf Jahren 58,7% und nach zehn Jahren 26,9%. Die Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit sank dabei insbesondere bei den Patienten, die vor Entlassung starke funktionelle Störungen hatten, rehabilitationsbedürftig waren oder einen Schlaganfall aufgrund einer Minderperfusion hatten.

Durch perioperative Schlaganfälle kommt es insgesamt zu einem deutlich längeren Aufenthalt auf der Intensivstation sowie zu erhöhtem Rehabilitationsbedarf nach dem stationären Aufenthalt, was auch das Gesundheitssystem finanziell stark belastet <sup>1,5</sup>.

Das Auftreten neurokognitiver Defizite als Folge einer ACB ist als mögliche Komplikation akzeptiert, jedoch herrscht große Uneinigkeit über die Inzidenz selbiger. Die Hauptursache hierfür sind die uneinheitlichen Untersuchungsbedingungen und Kriterien sowie verschiedene mögliche Definitionen eines neurokognitiven Defizits. Aus diesem Grund reicht die Inzidenz des neurokognitiven Abfalls von 15% bis 66% bei Entlassung des Patienten aus der stationären Behandlung, von 1,1% bis 34% nach sechs Wochen und von 3,4% bis 19% sechs Monate nach der Entlassung <sup>6</sup>.

Die Bedeutung einer Behandlung eines neurokognitiven Abfalls nach ACB ist umstritten, da angenommen wird, dass diese Verschlechterung nur vorübergehend ist und sich die Situation nach einiger Zeit wieder bessert. Newman et al. <sup>2</sup> fanden jedoch heraus, dass nach der anfänglichen Verbesserung der Symptomatik sich diese wieder verschlechtert und somit auf lange Sicht dauerhaft ein kognitives Defizit bleibt. So hatten von 261 Patienten 53% bei Entlassung ein neurokognitives Defizit. Nach sechs Monaten waren es nur noch 24%, nach fünf Jahren jedoch wieder 42%. Knipp et al. <sup>7</sup> kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Eine wichtige Rolle spielt dabei auch das subjektive Empfinden des Patienten, da seine Lebensqualität und auch sein Alltag durch den kognitiven Schaden beeinträchtigt sind. Das Gesundheitsempfinden des Patienten ist dabei häufig direkt an seinen neurokognitiven Zustand gekoppelt <sup>8</sup>.

Oben beschriebenen perioperativen Schlaganfällen und Enzephalopathien liegen unterschiedliche prä-, intra- und postoperative pathophysiologische Mechanismen und Risiken zugrunde.

Je nach Studie wird den möglichen präoperativen Risikofaktoren eine unterschiedlich große Bedeutung zugesprochen. Weitgehende Einigkeit besteht jedoch darüber, dass ein hohes Lebensalter des Patienten, frühere Herzoperationen und bereits bestehende zerebrovaskuläre Erkrankungen die Entstehung eines Schlaganfalls begünstigen <sup>9,10,11</sup>. Weitere häufig genannte Risikofaktoren sind unter anderem Diabetes mellitus, Hypertonus sowie allgemein bestehende Gefäßerkrankungen <sup>9,11</sup>. Goto et al. <sup>12</sup> untersuchten 421 Patienten, die sich einer ACB unterzogen präoperativ mittels MRT auf zerebrale Infarkte und bestimmten die Wahrscheinlichkeit von neuropsychologischen Störungen und Schlaganfällen. Während in der MRT-morphologisch zerebral unauffälligen Kontrollgruppe das Auftreten von neuropsychologischen Störungen bei 7% und das von Schlaganfällen bei 1,4% lag, war die



Häufigkeit neuropsychologischer Störungen bei Patienten mit vielen kleinen zerebralen Infarkten 20%. Die Inzidenz von Schlaganfällen lag bei 8,4%. Vorbestehende Infarkte stellen somit ein hohes Risiko für die Entwicklung von postoperativen Störungen dar.

Zu den intraoperativen Risikofaktoren werden ebenfalls je nach Studie unterschiedliche Mechanismen aufgezählt. Die am häufigsten genannten intraoperativen Risikofaktoren stellen jedoch zerebrale Embolien, Vorhofflimmern sowie die zerebrale Minderperfusion dar, deren Folge eine Hypoxie ist <sup>13,14,15</sup>.

Zerebrale Embolien gehören zu den häufigsten Ursachen eines Schlaganfalls nach ACB <sup>16</sup>. Sie lassen sich in Makro- und Mikroembolien unterteilen und können durch Gasbläschen, biologisches Material wie z.B. Fett oder Thromben sowie in sehr seltenen Fällen durch anorganische Substanzen verursacht sein <sup>17</sup>. Makroembolien werden vor allem durch die chirurgische Manipulation an der Aorta oder dem Herzen verursacht. Goto et al. <sup>18</sup> haben gezeigt, dass arteriosklerotische Veränderungen an der aufsteigenden Aorta mit vermehrten postoperativen neurologischen Störungen und intraoperativen Schlaganfällen vergesellschaftet sind. Im Gegensatz zu den Makroembolien können Mikroembolien nur klinische Symptome verursachen, wenn sie in großer Zahl auftreten <sup>17</sup>. Pugsley et al. <sup>19</sup> untersuchten den Zusammenhang zwischen der Anzahl an intraoperativen Mikroembolien und der neuropsychologischen Leistungsfähigkeit und stellten fest, dass mit zunehmender Zahl an Emboli die neuropsychologischen Defizite ebenfalls zunahmen, was einen direkten Zusammenhang zwischen Mikroembolien und den neuropsychologischen Schäden aufzeigte.

Als häufige postoperative Ursache für Schlaganfälle wird das Auftreten von Vorhofflimmern angesehen <sup>1</sup>. Lahtinen et al. <sup>20</sup> untersuchten bei 2.630 Patienten das Auftreten von Schlaganfällen. Von 52 Patienten hatten 19 zuvor Vorhofflimmern. Die Inzidenz für postoperatives Vorhofflimmern beträgt nach ACB etwa 30% <sup>21,22</sup>. Risikofaktoren für das Auftreten von Vorhofflimmern sind unter anderem hohes Alter, COPD, früheres Vorhofflimmern sowie das männliche Geschlecht, während die Gabe von Beta-Blockern, ACE-Hemmern und Kalium protektiv wirkt <sup>21</sup>. Auch für das Auftreten neurokognitiver Störungen soll Vorhofflimmern verantwortlich sein. Stanley et al. <sup>23</sup> untersuchten 308 Patienten vor sowie sechs Wochen nach einer elektiven ACB mittels neurokognitiver Tests. 69 Patienten entwickelten Vorhofflimmern. Die betroffenen Patienten zeigten sechs Wochen nach der Operation einen stärkeren neurokognitiven Abfall als die übrigen Patienten. Gesundheitsökonomisch spielt das postoperative Vorhofflimmern ebenfalls eine wichtige Rolle, da die Verweildauer der Patienten auf der Intensiv- und Normalstation 13 Stunden respektive 2 Tage länger dauert <sup>24</sup>.

Eine weitere bedeutende Ursache für die Entstehung von intra- oder postoperativen ZNS-Störungen, die auch gleichzeitig das Hauptthema dieser Arbeit darstellt, sind mögliche Veränderungen der Perfusion und damit auch der Oxygenierung während der Operation. Ein besonderes Augenmerk galt dabei der intraoperativen Hypoperfusion. Zur Bestimmung der adäquaten Oxygenierung können unterschiedliche Verfahren angewandt werden, so z.B. das Elektroenzephalogramm, die transkraniale Dopplersonographie, die jugularvenöse Sauerstoffsättigung oder die Nahinfrarot-Spektroskopie <sup>25</sup>. Mehrere Faktoren werden als potentielle intraoperative Einflussfaktoren auf die zerebrale Oxygenierung und Perfusion diskutiert. Gold et al. <sup>26</sup> untersuchten den Zusammenhang zwischen dem mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) und postoperativen Komplikationen. In einer randomisierten, prospektiven Studie wurde bei je 124 Patienten, die sich einer ACB unterzogen, der MAP während des kardiopulmonalen Bypasses entweder niedrig (50 bis 60mmHg) oder hoch (80 bis 100mmHg) gehalten. Die Hochdruck-Gruppe hatte weniger kombiniert myokardiale und neurologische Komplikationen (4,8% anstatt 13%) und weniger Schlaganfälle (2,4% anstatt 7,2%) als die Niedrigdruck-Gruppe. Einen weiteren Beleg für den Zusammenhang zwischen Schlaganfällen und Hypoperfusion fanden Gottesman et al. <sup>27</sup>. 98 Patienten mit Schlaganfällen nach einer Herzoperation bekamen eine diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie. 68% hatten Grenzzoneninfarkte. Das Risiko beidseitiger Grenzzoneninfarkte erhöhte sich um den Faktor 4,05, wenn der MAP um mehr als 10mmHg des Ausgangswertes sank. In einem solchen Fall stieg auch die Mortalität im Vergleich zu anderen Infarkttypen von 4% auf 17%. Mit vermehrtem MAP-Abfall nahm auch die kognitive Dysfunktion zu <sup>28</sup>.

Der Hypothermie wird ein neuroprotektiver Effekt zugesprochen, da sie in Tierexperimenten bereits bei einer Reduktion um nur 2°C den Sauerstoffverbrauch des Gehirns (CMRO<sub>2</sub>) reduziert, die Freisetzung von exzitatorischen Aminosäuren reduziert und weitere vorteilhafte Effekte erzielt, während eine Hyperthermie einen nachteiligen Effekt verursacht <sup>29,30,31</sup>. Die Bedeutung der Hypothermie gegenüber der Normothermie ist umstritten. Rees et al. <sup>32</sup> analysierten randomisierte kontrollierte Studien über Hypothermie bei Patienten, die sich einer ACB unterzogen. Zwar zeigte sich ein Trend zu einer Reduktion nichttödlicher Schlaganfälle in der hypothermen Gruppe, jedoch stieg gleichzeitig das Risiko an einer nicht mit Schlaganfall assoziierten Komplikation zu versterben, so dass schlussendlich, wenn alle Komplikationen berücksichtigt wurden, kein tatsächlicher Vorteil der Hypothermie gegenüber der Normothermie bestand.

Auch andere mögliche Einflussfaktoren auf die Sauerstoffversorgung und postoperative neurologische Störungen werden diskutiert und untersucht, wie etwa der CO<sub>2</sub>-Partialdruck

oder der Hämatokrit <sup>25</sup>, während denkbare Faktoren, wie etwa das Herz-Zeit-Volumen oder der zentrale Venendruck in diesem Zusammenhang nur wenig erforscht sind.

## **1.1. Fragestellung und Zielsetzung**

In dieser Arbeit werden die Veränderungen der zerebralen Oxygenierung während einer ACB untersucht. Es wird sowohl die regionale als auch die globale Sauerstoffversorgung untersucht. Als Parameter für die regionale Sauerstoffversorgung wird die mit Nahinfrarot-Spektroskopie gemessene regionale zerebrale Sauerstoffsättigung ( $rSO_2$ ) verwendet. Die  $rSO_2$  gibt in dem gemessenen Areal das Verhältnis zwischen oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin an. Als Parameter für den globalen Sauerstoffverbrauch des Gehirns dient die Sauerstoffsättigung im Bulbus venae jugularis ( $SjO_2$ ). Ziel war es die systemischen Faktoren zu ermitteln, die die Oxygenierung beeinflussen. Als Einflussgrößen wurden in dieser Studie der mittlere arterielle Blutdruck (MAP), die Temperatur, die Hämoglobinkonzentration (Hb), der arterielle  $CO_2$ -Partialdruck ( $PaCO_2$ ), der Herzindex (CI), sowie der zentrale Venendruck (ZVD) untersucht.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Patienten**

Insgesamt wurden 53 Patienten in einer klinisch prospektiven Studie untersucht, die sich einer elektiven ACB unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine unterzogen. Hierfür wurde entweder eine minimierte Herz-Lungen-Maschine (minimale extrakorporale Zirkulation; MECC) oder die konventionelle Herz-Lungen-Maschine verwendet. In der Studie wurden mögliche unterschiedliche Einflussfaktoren der beiden unterschiedlichen Systeme der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) nicht berücksichtigt. Um in die Studie aufgenommen zu werden galten folgende Ein- und Ausschlusskriterien: Grundvoraussetzung für die Aufnahme der Patienten war eine stabile oder instabile Angina pectoris. Die koronare Herzerkrankung musste operationswürdig sein, jedoch musste es sich um einen elektiven Eingriff handeln. Ausgeschlossen wurden alle Patienten mit hämodynamischer Instabilität, akutem Myokardinfarkt innerhalb der letzten sechs Wochen vor dem OP-Termin, Re-Operationen, apoplektischem Insult, zerebraler Ischämie, intrakraniellen Tumoren, extra- oder intrakraniellen Stenosen der Hirnarterien, sowie hämorrhagischen Diathesen und Hyperkoagulabilität. Weitere Ausschlusskriterien waren die Notwendigkeit zusätzlicher chirurgischer Maßnahmen wie z.B. Rekonstruktionen ventrikulärer und aortaler Aneurysmen, Klappenersatz, kongenitale Herzerkrankungen usw. Störungen wie Demenz oder psychiatrische Erkrankungen, die die Einwilligungsfähigkeit und das Verständnis für die Risiken und Komplikationen der Studie beeinträchtigten, führten ebenfalls zum Ausschluss.

### **2.2. Ablauf der Narkoseeinleitung und Narkoseführung**

Nach Ausführung der vorbereitenden Maßnahmen sowie einer 3 bis 5 Minuten dauernden O<sub>2</sub>-Voratmung wurde die Narkose mit intravenösem Fentanyl 5µg/kg eingeleitet, gefolgt von Etomidat 0,2mg/kg bis zum Bewusstseinsverlust und Pancuronium 0,1mg/kg. Der maximale Wirkungseintritt war nach etwa 3 Minuten zu erwarten. Nun wurde der Patient laryngoskopiert und endotracheal intubiert. Nun wurden die restlichen präoperativen Maßnahmen wie etwa die Anlage des zentralen Venenkatheters, eines Blasenkatheters sowie der Thermosonden durchgeführt.

Die Narkose wurde mit Sevofluran 0,6 MAC aufrechterhalten und mit Bolus Dosen von Fentanyl und Pancuronium supplementiert.

Nach Eröffnung des Perikards wurden 370 I.E/kg Heparin in den zentralen Venenkatheter injiziert und die Heparinisierung mit dem ACT-Test kontrolliert. Die Überwachung des Patienten während der extrakorporalen Zirkulation umfasste unter anderem das EKG, den arteriellen Blutdruck, Temperatur und die Urinausscheidung. In regelmäßigen Abständen wurden arterielle und venöse Blutgasanalysen durchgeführt. Vor dem Abgang vom kardiopulmonalen Bypass wurden die Bluttemperatur, die Säure-Basen-Parameter sowie die Elektrolyte normalisiert und die Narkosetiefe kontrolliert. In der Wiederaufwärmphase wurde der arterielle Blutdruck wieder auf normotherme Werte angehoben. Des Weiteren wurde wieder mit der Beatmung begonnen. In Absprache mit dem Operateur wurde Protamin infundiert und die Gerinnung mit dem ACT-Test kontrolliert.

Bei stabiler Herz-Kreislauf-Funktion wurde der Patient auf die Intensivstation transportiert und dort weiter versorgt.

### **2.3. Ablauf der aortokoronaren Bypassoperation**

Der sich in Intubationsnarkose und Rückenlage befindende Patient wurde zunächst einer Hautdesinfektion unterzogen und steril abgedeckt. Danach wurde der Patient median sternotomiert, die Arteria mammaria präpariert und anschließend das Perikard eröffnet. Gleichzeitig wurde ein Stück der Vena saphena magna entnommen. Nach Vollheparinisierung wurden die Kanülen für den Beginn der extrakorporalen Zirkulation eingebracht. Die Aorta wurde quer abgeklemmt und die Kardioplegielösung eingeleitet, so dass das Herz zum Stillstand kam. Die für die Revaskularisation geeigneten Gefäße wurden nun eröffnet und eine kommissurgerechte Anastomose ausgeführt. Die A. mammaria wurde zurechtgeschnitten und an den Ramus interventricularis anterior anastomosiert. Jeweils ein Bypass wurde nun an eine Koronararterie anastomosiert. Anschließend wurde der Blutstrom wieder freigegeben, die Aortenklemme eröffnet und die Aorta ascendens partiell ausgeklemmt. Danach wurde ein ca. 5mm großes Stanzloch geschaffen und die zentrale, proximale Anastomose mit dem Venengraft ausgeführt. Es wurden daraufhin die Vorhof- und Ventrikelschrittmacherdrähte angelegt und die extrakorporale Zirkulation wieder entfernt. Die Kanülen wurden entfernt und die Kanülierungsstellen übernäht. Nach Protamingabe wurden Pleuradrainagen gelegt und der Thorax wieder verschlossen.

## **2.4. Systembeschreibung der MECC**

MECC ist ein geschlossenes System ohne jeglichen Blut-Luft-Kontakt. Das System ist vorkonnetiert und komplett heparinbeschichtet. Die Komponenten der MECC umfassen Membranoxygenator, Zentrifugalpumpe, Tischlinie, venöse Zweistufenkanüle, Aortenkanüle und 1000ml-Beutel mit Vollelektrolytlösung. Das System ist nur mit einer Zentrifugalpumpe einsetzbar. Der Beutel wird zum Füllen des Systems und zur Volumensubstitution während der Perfusion verwendet. Als Saugsystem für Blut aus dem OP-Situs wird ein Cell Saver verwendet. Das Primingvolumen beträgt 500ml<sup>33,34,35</sup>.

## **2.5. Beschreibung der konventionellen Herz-Lungen-Maschine**

Die verwendete konventionelle Herz-Lungen-Maschine umfasst ein offenes, venöses Reservoir, arteriellen Blutfilter, Tischlinie und Membranoxygenator. Die arterielle Pumpe ist eine Rollenschlauchpumpe. Der in der aufsteigenden Aorta eingeführte Vent ist mit dem venösen Reservoir konnektiert, was eine kontinuierliche Absaugung während der Clamping Periode gestattet. Als Saugsystem kommt ein Kardiotomie Sauger zum Einsatz. Medikamentenadministration und Volumengabe werden in das venöse Reservoir eingespeist. Die konventionelle Herz-Lungen-Maschine hat ein Primingvolumen von 1200ml<sup>33,35</sup>.

## **2.6 Parameter der zerebralen Oxygenierung**

Wie bereits erwähnt stellt die zerebrale Hypoxie eine häufige Ursache einer Hirnschädigung dar. Diese kann dabei durch verschiedene Faktoren bedingt sein. Entweder der Sauerstoffbedarf des Gehirns ist erhöht, z.B. bei Fieber oder Kampfaktivität, oder aber das Sauerstoffangebot ist erniedrigt. Grund dafür ist entweder ein erniedrigter O<sub>2</sub>-Gehalt im Blut, z.B. bei Anämie, oder eine erniedrigte Hirndurchblutung.

Beim Gesunden ist die zerebrale Durchblutung an den Sauerstoffverbrauch des Gehirns gekoppelt ist. Demnach bedingt eine Abnahme des Sauerstoffverbrauchs z.B. in Narkose eine proportionale Abnahme der Hirndurchblutung während die Sauerstoffextraktion gleich bleibt. Die zerebrale Oxymetrie stellt das Verhältnis von Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf des Gehirns dar, wodurch Veränderungen der zerebralen Oxygenierung festgestellt werden

können. Die Aussagekraft der zerebralen Oxymetrie ist jedoch dahingehend eingeschränkt, dass nicht unterschieden werden kann, welcher der beiden Faktoren beeinträchtigt ist <sup>36,37</sup>.

Um die zerebrale Oxygenierung zu bestimmen wurden zwei Parameter bestimmt. Zunächst die mittels Nahinfrarot-Spektroskopie bestimmte regionale zerebrale Sauerstoffsättigung (rSO<sub>2</sub>), sowie die mit Blutgasanalysen bestimmte jugularvenöse Sauerstoffsättigung (SjO<sub>2</sub>).

### 2.6.1. Messung der jugularvenösen Sauerstoffsättigung

Nahezu der komplette Energiebedarf des Gehirns entstammt der aeroben Glykolyse. Bedingt durch die minimalen Sauerstoffvorräte des Gehirns, kommt es zu einem raschen Ausgleich der Sauerstoffkonzentration zwischen Blut und Gewebe. Der zerebrale Sauerstoffbedarf des Gehirns (CMRO<sub>2</sub>) berechnet sich nach dem Fick'schen Prinzip aus dem Produkt der Hirndurchblutung (CBF) und der arterio-jugularvenösen Sauerstoffgehaltsdifferenz (AjDO<sub>2</sub>):

$$CMRO_2 = CBF \times AjDO_2$$

Wobei sich die AjDO<sub>2</sub> nach folgender Formel berechnet:

$$AjDO_2 \text{ [ml/L Blut]} = CaO_2 - CjO_2$$

$$CaO_2 \text{ [ml O}_2\text{/L Blut]} = ([Hb] \times 1,34 \times SaO_2) + 0,0031 \times PaO_2$$

$$CjO_2 \text{ [ml O}_2\text{/L Blut]} = ([Hb] \times 1,34 \times SjO_2) + 0,0031 \times PjO_2$$

CaO<sub>2</sub> = Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes

CjO<sub>2</sub> = Sauerstoffgehalt des jugularvenösen Blutes

SaO<sub>2</sub> = Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes

SjO<sub>2</sub> = Sauerstoffsättigung des jugularvenösen Blutes

PaO<sub>2</sub> = Sauerstoffpartialdruck des arteriellen Blutes

PjO<sub>2</sub> = Sauerstoffpartialdruck des jugularvenösen Blutes

[Hb] = Hämoglobin-Konzentration

Sind die SaO<sub>2</sub>, die Position der Sauerstoffbindungskurve des Hämoglobins und die Hämoglobin-Konzentration [Hb] konstant, ist der Quotient aus CBF / CMRO<sub>2</sub> proportional zur Sauerstoffsättigung des Hämoglobins im Bulbus venae jugularis, der nahezu ausschließlich zerebrovenöses Blut enthält <sup>37</sup>.

Der Normwert des Sauerstoffpartialdrucks im jugularvenösen Blut (PjO<sub>2</sub>) beträgt 30-40mmHG. Unter Standardbedingungen entspricht dies einer O<sub>2</sub>-Sättigung des Hämoglobins von 55%-70%. Da sich diese auf den steilen Teil der Sauerstoffbindungskurve projiziert resultieren kleine Änderungen des PjO<sub>2</sub> in deutlichen Abweichungen der SjO<sub>2</sub>, womit die SjO<sub>2</sub> ein empfindlicher Parameter bezüglich der zerebralen O<sub>2</sub>-Extraktion ist.

Bei einem Abfall des CBF, z.B. bei zerebraler Ischämie, wird das Gehirn mehr Sauerstoff aus dem Blut extrahieren. Eine  $SjO_2$  unter 54% signalisiert eine im Verhältnis zum Bedarf relative zerebrale Hypoperfusion.

Der Katheter wurde präoperativ durch perkutane retrograde Kanülierung im Bulbus venae jugularis interna positioniert. Die  $SjO_2$  wurde unmittelbar nach Entnahme der Proben mittels Blutgasanalyse bestimmt.

### **2.6.2. Zerebrale Oxymetrie mittels Nahinfrarot-Spektroskopie**

Die zerebrale Oxymetrie ist ein nichtinvasives Verfahren zur kontinuierlichen Überwachung der Sauerstoffsättigung in den Blutgefäßen des Cortex. Es wird die regionale zerebrale Sauerstoffsättigung ( $rSO_2$ ) gemessen, die wiederum einen relativen prozentualen Wert aus oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin darstellt. Er errechnet sich aus der Formel:

$$rSO_2 = HbO_2 / (HbO_2 + Hb) \times 100$$

Das Messprinzip der Nahinfrarot-Spektroskope (NIRS) beruht darauf, dass sich die Absorptionsmaxima von Oxy- und Deoxyhämoglobin im nahen Infrarotspektrum unterscheiden und auf diese Weise die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins gemessen werden kann <sup>38</sup>.

Die Sonde besteht aus einem Transmitter und zwei Sensoren. Der Transmitter generiert Nahinfrarotstrahlung im Wellenlängenbereich zwischen 650 und 1100nm, der eine maximale Penetration des menschlichen Gewebes ermöglicht. Das Licht wird vom Gewebe in Form einer parabolischen Kurve reflektiert, wodurch der sich näher an der Lichtquelle befindliche Sensor die Sauerstoffsättigung des oberflächlichen Gewebes, der weiter entfernte Sensor sowohl des oberflächlichen als auch des tieferen Gewebes misst. Der Sensorabstand von 40mm erlaubt eine Penetration von ca. 25mm, während der 30mm entfernte Sensor lediglich Reflektionen aus dem Skalp und der Schädelkalotte empfängt. Diese beiden Werte werden im Oxymeter voneinander subtrahiert. Der daraus resultierende Wert entspricht der Sauerstoffsättigung des Blutes im oberflächlichen Kortextbereich. Etwa 75% des intrazerebralen Blutes sind venösen, 20% arteriellen und 5% kapillären Ursprungs, so dass die gemessenen Werte überwiegend, jedoch nicht ausschließlich die zerebrovenöse Sauerstoffsättigung repräsentieren.

Die Sonde wurde präoperativ frontal im Bereich der Grenzzone zwischen dem Versorgungsgebiet der A. cerebri media und A. cerebri anterior positioniert. Grenzzonen zwischen den Versorgungsgebieten der großen Hirnarterien reagieren im Vergleich zu



anderen Hirnarealen aufgrund ihrer Entfernung von den Hauptstämmen empfindlicher auf hämodynamische Veränderungen, so dass Veränderungen der zerebralen Oxygenierung hier am frühesten erkannt werden können.

## **2.7. Einflussgrößen auf die zerebrale Oxygenierung**

Die zerebrale Oxygenierung und Perfusion sind, wie bereits erwähnt, aneinander gekoppelt. Während einer ACB verändern sich sowohl Perfusion als auch Oxygenierung beim Gesunden proportional. Was jedoch die Ursachen dieser Veränderung sind, ist noch nicht sicher geklärt. Vor diesem Hintergrund werden gleichzeitig zur Bestimmung der  $rSO_2$  und der  $SjO_2$ , welche die regionale bzw. globale zerebrale Oxygenierung und Perfusion repräsentieren, weitere Parameter bestimmt, die möglicherweise Einfluss auf die zerebrale Hämodynamik und Metabolismus nehmen. Folgende Einflussgrößen wurden berücksichtigt: der mittlere arterielle Blutdruck (MAP), die Temperatur, der arterielle  $CO_2$ -Partialdruck ( $PaCO_2$ ), die Hämoglobinkonzentration des Blutes (Hb) sowie der Herzindex (CI).

### **2.7.1. Bestimmung des mittleren arteriellen Blutdrucks**

Der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) wird standardmäßig bei jeder Herzoperation kontinuierlich und intraarteriell gemessen. Er errechnet sich aus dem Herzzeitvolumen (HZV) und dem totalen peripheren Widerstand (TPR):

$$MAP = HZV \times TPR$$

Der MAP kann nur als ungefähre Richtwert für die Durchblutung eines Organs herangezogen werden, da der Wert auch dann normal bleiben kann, wenn das HZV erhöht und der TPR gleichzeitig erniedrigt ist.

Der MAP beeinflusst zudem die zerebrale Durchblutung (CBF). Die Hirndurchblutung resultiert aus dem Quotienten des zerebralen Perfusionsdrucks (CPP) und des zerebralen Gefäßwiderstands (CVR):

$$CBF = CPP / CVR$$

Der CPP wiederum stellt die Differenz aus dem MAP und dem intrakraniellen Druck (ICP) dar.

$$CPP = MAP - ICP$$

Beim Gesunden wird ein adäquater CBF durch die zerebrale Autoregulation aufrechterhalten, indem der CVR je nach Veränderung des CPP entweder steigt oder sinkt. Das erfolgt im

Bereich der zerebralen Arteriolen, die sich somit entweder kontrahieren oder dilatieren. Im Intervall von 50 bis 150mmHg bleibt die Hirndurchblutung aufgrund der Autoregulation konstant. Wird die Autoregulationsschwelle unterschritten, kommt es unter maximaler Vasodilatation zu einem Kollaps der Arteriolen und einem konsekutivem Abfall der Hirndurchblutung. Bei Werten über 150mmHg nimmt der CBF passiv mit dem CPP zu<sup>36,37</sup>.

Da sämtliche Patienten mit früheren zerebralen Insulten oder Traumen von der Teilnahme an dieser Studie ausgeschlossen wurden, kann davon ausgegangen werden, dass ein normaler ICP und eine normale Autoregulation vorlagen. Veränderungen des CPP und infolgedessen auch der CBF sind somit auf eine intraoperative Veränderung des MAP zurückzuführen.

Die A. radialis der nicht dominanten Hand stellte das Gefäß der Wahl zur Kanülierung und Bestimmung des arteriellen Drucks dar.

## **2.7.2 Bestimmung der Temperatur**

Hypothermie bedingt einen Abfall der Rate der dem Stoffwechsel dienlichen biochemischen Reaktionen. Bewirkt wird dies durch die Beeinflussung der Aktivierungsenergie der Reaktionen. Infolgedessen verbraucht das Gehirn bei Hypothermie weniger Substrate und kann daher einen Abfall des Sauerstoff- oder Glukoseangebots leichter tolerieren.

Der zerebrale O<sub>2</sub>-Verbrauch nimmt etwa um 7% pro 1°C ab, durch die enge Kopplung des CBF an den zerebralen Metabolismus sinkt auch die Durchblutung des Gehirns.

Neben der Beeinflussung des O<sub>2</sub>-Verbrauchs und der Durchblutung bewirkt eine Hypothermie zudem eine Zunahme der Blutviskosität, eine Zunahme der CO<sub>2</sub> und O<sub>2</sub>-Löslichkeit (Siehe unten), die Verschiebung der O<sub>2</sub>-Bindungskurve nach links, sowie eine verminderte Blutgerinnung<sup>36</sup>.

Die Hypothermie wurde während der extrakorporalen Zirkulation mit Hilfe eines in das System geschalteten Wärmeaustauschers bewirkt, der das Blut und infolgedessen auch die durchbluteten Organe auf die gewünschte Temperatur abkühlt.

## **2.7.3. Bestimmung des arteriellen CO<sub>2</sub>-Partialdrucks**

CO<sub>2</sub> ist ein wichtiger Einflussfaktor auf die zerebrale Durchblutung, da es ein starker Modulator des Gefäßwiderstands im Gehirn ist. Eine Erhöhung des CO<sub>2</sub>-Partialdrucks führt demzufolge zur Vasodilatation und somit zur Senkung des Gefäßwiderstands, eine Senkung erzielt durch Vasokonstriktion den gegenteiligen Effekt. Da CO<sub>2</sub> sehr schnell durch die Blut-

Hirn-Schranke diffundiert, bewirkt es zudem eine schnelle Veränderung des pH-Werts sowie des Gefäßwiderstands und somit der Durchblutung. Unter Normotension besteht eine nahezu lineare Korrelation zwischen dem CBF und dem  $\text{PaCO}_2$  bei Werten zwischen 20 bis 80 mmHg, wobei sich pro mmHg der CBF um 2 bis 4% ändert. Die Reaktion des CBF auf Veränderungen des  $\text{CO}_2$ -Partialdrucks wird, ähnlich der Autoregulation des MAP, durch maximale Vasodilatation bei extremer Hyperkapnie und maximaler Vasokonstriktion bei extremer Hypokapnie begrenzt<sup>36</sup>.

Wie oben beschrieben, kann die Temperatur den  $\text{PaCO}_2$  beeinflussen. Unter Hypothermie nimmt die Löslichkeit des  $\text{CO}_2$  zu, so dass der Partialdruck sinkt und gleichzeitig der pH-Wert steigt. Es gibt nun zwei Möglichkeiten auf diese veränderten Säure-Basen-Verhältnisse zu reagieren.

Beim pH-stat Verfahren wird versucht, den pH-Wert und den  $\text{PaCO}_2$  auf die bei Normothermie bestehenden Normwerte ( $\text{pH} = 7,4$ ;  $\text{PaCO}_2 = 40\text{mmHg}$ ) zu korrigieren. Das wird durch Gabe von  $\text{CO}_2$  über den Oxygenator der Herz-Lungen-Maschine erzielt. Da die  $\text{CO}_2$ -Reaktivität der Hirngefäße auch bei Hypothermie erhalten bleibt, neigt das Gehirn bei dieser Methode aufgrund der Vasodilatation insbesondere während der Aufwärmphase zur Hyperperfusion. Bei der neueren  $\alpha$ -stat Methode wird der pH-Wert nicht auf den Ausgangswert korrigiert, da man davon ausgeht, dass je nach Temperatur unterschiedliche Normwerte für den  $\text{PaCO}_2$  und den pH-Wert existieren und ein pH-Wert von 7,4 lediglich bei Normothermie physiologisch ist. Bei dieser Methode gibt es eine Neigung zur Alkalose, jedoch funktioniert die zerebrale Autoregulation sowie die Kopplung zwischen CBF und  $\text{CMRO}_2$  besser als beim pH-stat Verfahren<sup>36,39</sup>.

Bei den hier durchgeführten Operationen wurde die  $\alpha$ -stat Methode angewandt, um die Auswirkungen der veränderten  $\text{CO}_2$ -Partialdrücke auf die zerebrale Oxygenierung zu untersuchen. Der arterielle  $\text{CO}_2$ -Partialdruck wurde durch Blutgasanalysen bestimmt.

## **2.7.4. Bestimmung der Hämoglobin-Konzentration**

Ein mangelndes Sauerstoffangebot im Gehirn kann auch durch eine Anämie verursacht werden, die durch den Abfall der Hämoglobin-Konzentration (Hb) festgestellt wird. Der Referenzbereich für den Hb-Wert liegt bei Frauen zwischen 12,0 und 15,5g/dl und bei Männern zwischen 14,0 und 17,5g/dl. Der größte Teil des Sauerstoffs wird an Hämoglobin gebunden im Blut transportiert. Verschiedene Faktoren beeinflussen die  $\text{O}_2$ -Affinität des Hämoglobins. Zu einer Affinitätsabnahme (Rechtsverschiebung der  $\text{O}_2$ -Bindungskurve)

führen z.B. Temperaturerhöhungen oder eine Abnahme des pH-Werts. Verhalten sich diese Faktoren gegensätzlich resultiert das in einer Affinitätszunahme (Linksverschiebung). Der Hb-Wert wurde ebenfalls mittels Blutgasanalyse bestimmt.

### **2.7.5. Bestimmung des Herzindex**

Das Herzzeitvolumen (HZV) ist die Menge an Blut, die in einer Minute durch den gesamten Kreislauf gepumpt wird. Beim Gesunden beträgt es ca. 4,5 - 6 l/min. Das HZV ist das Produkt aus Herzfrequenz und Herzschlagvolumen. Um die Förderleistung des Herzens bei allen interindividuellen Unterschieden besser vergleichbar zu machen, wird das HZV auf 1m<sup>2</sup> Körperoberfläche bezogen (Cardiac Index, CI). Er beträgt im Durchschnitt 3,4 l/min/m<sup>2</sup>. Das Schlagvolumen und somit auch das HZV sowie der CI können über den Frank-Starling-Mechanismus oder den Sympathikotonus moduliert werden.

Der CI wird über den Pulmonalkatheter bestimmt. Zur Anlage des Pulmonalkatheters wurde bevorzugt die rechte V. jugularis herangezogen. Während der EKZ wurde der Pumpenfluss als CI gewertet.

### **2.7.6. Bestimmung des zentralen Venendrucks**

Der zentrale Venendruck (ZVD) beschreibt den Blutdruck in der oberen Hohlvene sowie den Druck im rechten Vorhof. Mit dem ZVD lässt sich zudem näherungsweise der rechtsventrikuläre enddiastolische Druck und die rechtsventrikuläre Vorlast bestimmen. Die Zusammenhänge zwischen der Vordehnung des Herzmuskels und dem Schlagvolumen werden im Frank-Starling-Mechanismus dargestellt. So nimmt mit zunehmender Vordehnung das Schlagvolumen zu. Bei konstant bleibender Herzfrequenz würde daraus eine Zunahme des HZV resultieren. Der ZVD wurde herangezogen, um indirekt die globale kardiale Vorlast abzuschätzen. Der Normwert des ZVD liegt bei ca. 1 bis 10mmHg<sup>40</sup>.

## **2.8. Datenerhebung**

Die zuvor genannten Parameter wurden zu sechs Zeitpunkten während der Operation bestimmt. Die erste Messung erfolgte vor Sternotomie als Ausgangswert, die zweite Messung wurde zum Zeitpunkt der tiefsten Hypothermie nach Gabe der Kardioplegielösung

durchgeführt. Die dritte Messung wurde 30 Minuten (frühe Wiedererwärmung), die vierte Messung 60 Minuten (späte Wiedererwärmung) nach Beginn der extrakorporalen Zirkulation durchgeführt. Die fünfte Messung fand unmittelbar nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation statt. Die sechste und letzte Messung erfolgte nach Thoraxverschluss.

Die statistische Auswertung wurde mit SPSS 16.0 für Windows durchgeführt. Die gemessenen Werte wurden mit Q-Q-Diagrammen auf ihre Normalverteilung überprüft. Normalverteilte Daten wurden mit ANOVA für Meßwertwiederholungen und Post-Hoc-Test mit Bonferroni Korrektur verglichen. Für jeden der acht bestimmten Parameter wurde zu jedem der sechs gemessenen Zeitpunkte der Mittelwert mitsamt der Standardabweichung bestimmt und deren Verlauf in einer Grafik veranschaulicht.

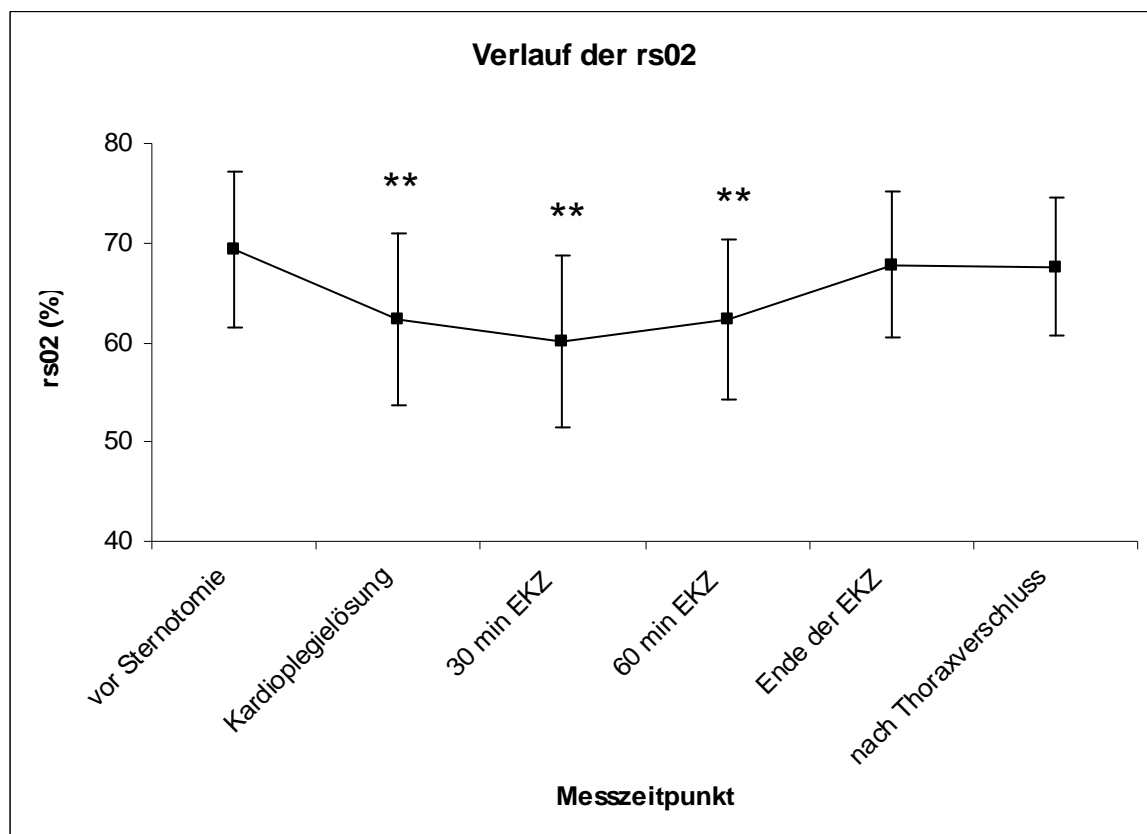
Die Korrelation der abhängigen Größen und der Einflussgrößen wurde mittels verallgemeinerter Schätzgleichungen (generalized estimations equations; GEE) bestimmt. Dabei wurde von einer autoregressiven Korrelationsmatrix erster Ordnung ausgegangen. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% gesetzt. Die eventuellen Wechselwirkungen der Einflussgrößen untereinander werden mit diesem Verfahren berücksichtigt. Weiterhin wurde mit GEE abgeschätzt, um welchen Wert (B) sich die abhängige Größe verändert, wenn sich die Einflussgröße um den Wert 1 verändert, solange die übrigen signifikanten Einflussgrößen konstant bleiben.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Verlauf der Parameter

##### 3.1.1. Verlauf der rSO<sub>2</sub>

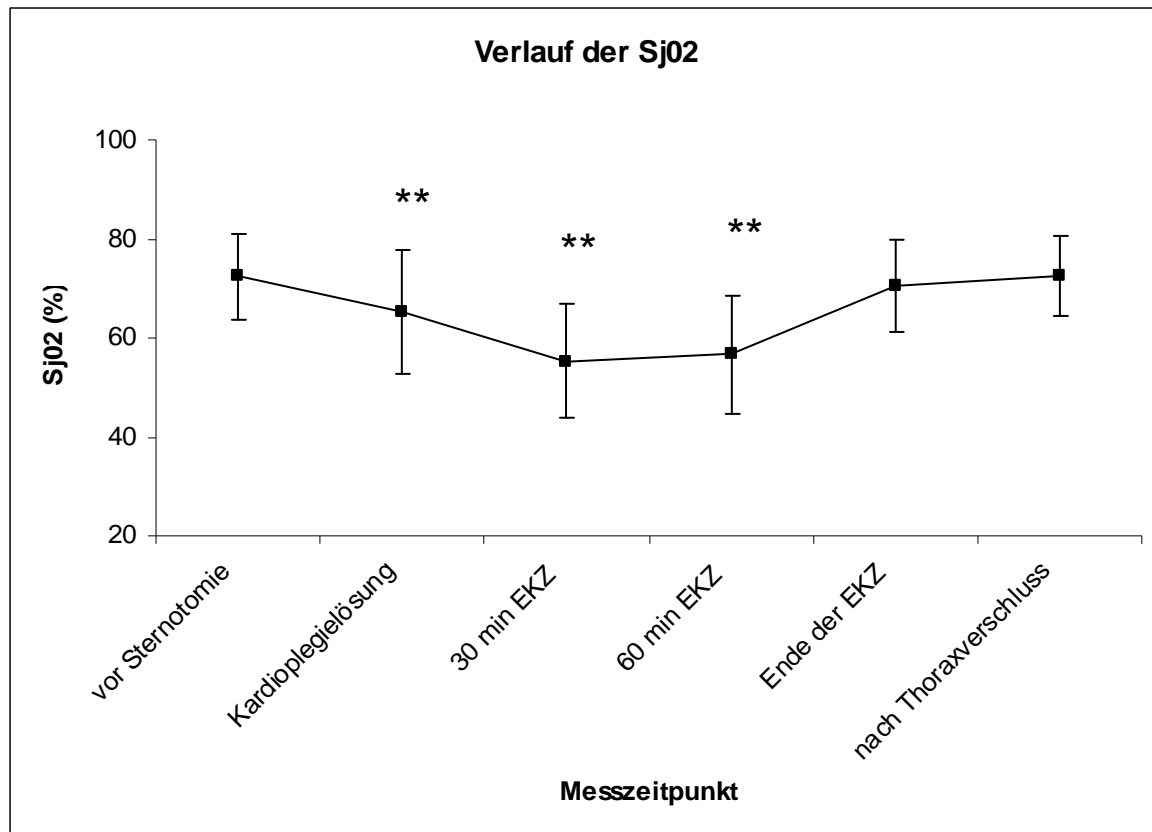
Die rSO<sub>2</sub> sank nach Gabe der Kardioplegielösung signifikant von  $69,20 \pm 7,86\%$  auf  $62,26 \pm 8,67\%$  ab. Im weiteren Verlauf der Operation veränderte sich die rSO<sub>2</sub> nicht mehr signifikant. Nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation stieg der Wert erneut signifikant auf  $67,83 \pm 7,26\%$ . Der Verlauf der rSO<sub>2</sub> ist in der Grafik dargestellt.



Grafik 1. Verlauf der rSO<sub>2</sub>. Die markierten Messwerte unterscheiden sich signifikant vom Ausgangswert (\* bedeutet  $P < 0,05$ ; \*\* bedeutet  $P < 0,01$ ).

### 3.1.2. Verlauf der SjO<sub>2</sub>

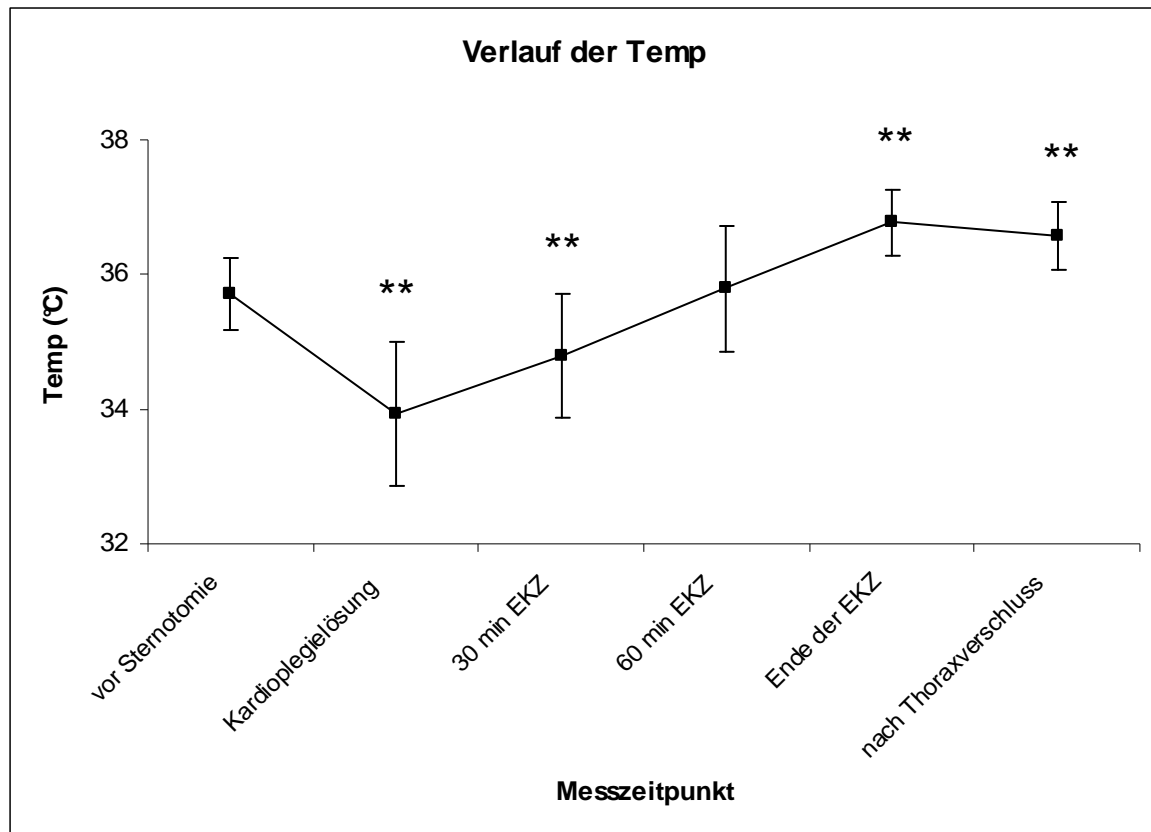
Die SjO<sub>2</sub> sank nach Gabe der Kardioplegielösung signifikant von  $72,34 \pm 8,64\%$  auf  $65,31 \pm 12,57\%$ , nach 30 Minuten sank der Wert nochmals signifikant auf  $55,20 \pm 11,48\%$  und blieb bis zur Beendigung der EKZ nahezu unverändert. Nach Beendigung der EKZ stieg die SjO<sub>2</sub> signifikant auf  $70,51 \pm 9,45\%$  an. Der Verlauf der SjO<sub>2</sub> ist in der Grafik dargestellt.



Grafik 2. Verlauf der SjO<sub>2</sub>. Die markierten Messwerte unterscheiden sich signifikant vom Ausgangswert (\* bedeutet  $P < 0,05$ ; \*\* bedeutet  $P < 0,01$ ).

### 3.1.3. Verlauf der Temperatur

Die Temperatur sank nach Gabe der Kardioplegielösung signifikant von  $35,7 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  auf ihren niedrigsten Wert  $33,9 \pm 1,1^{\circ}\text{C}$ . Im weiteren Verlauf stieg die Temperatur kontinuierlich an, nach Beendigung der EKZ fand ein signifikanter Anstieg der Temperatur auf den Höchstwert  $36,7 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  statt. Der Verlauf der Temperatur ist in der Grafik dargestellt.

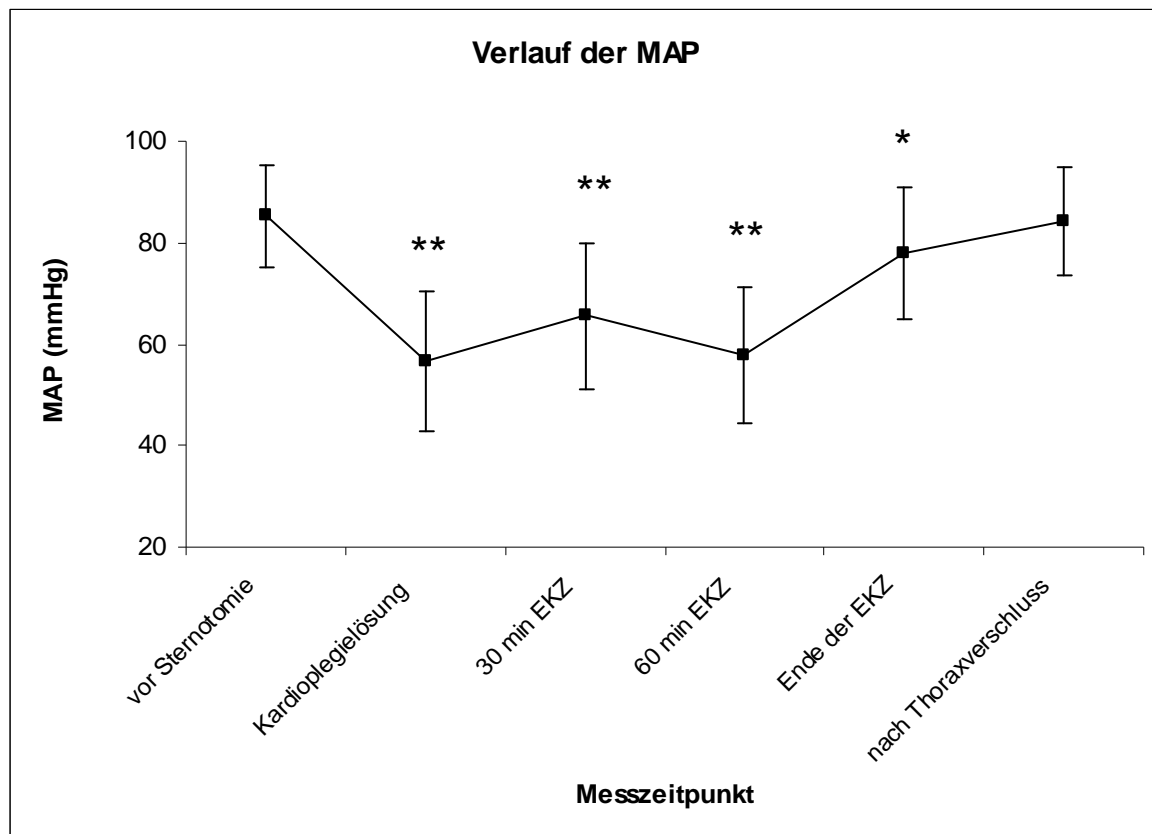


Grafik 3. Verlauf der Temperatur. Die markierten Messwerte unterscheiden sich signifikant vom Ausgangswert (\* bedeutet  $P < 0,05$ ; \*\* bedeutet  $P < 0,01$ ).



### 3.1.4. Verlauf des MAP

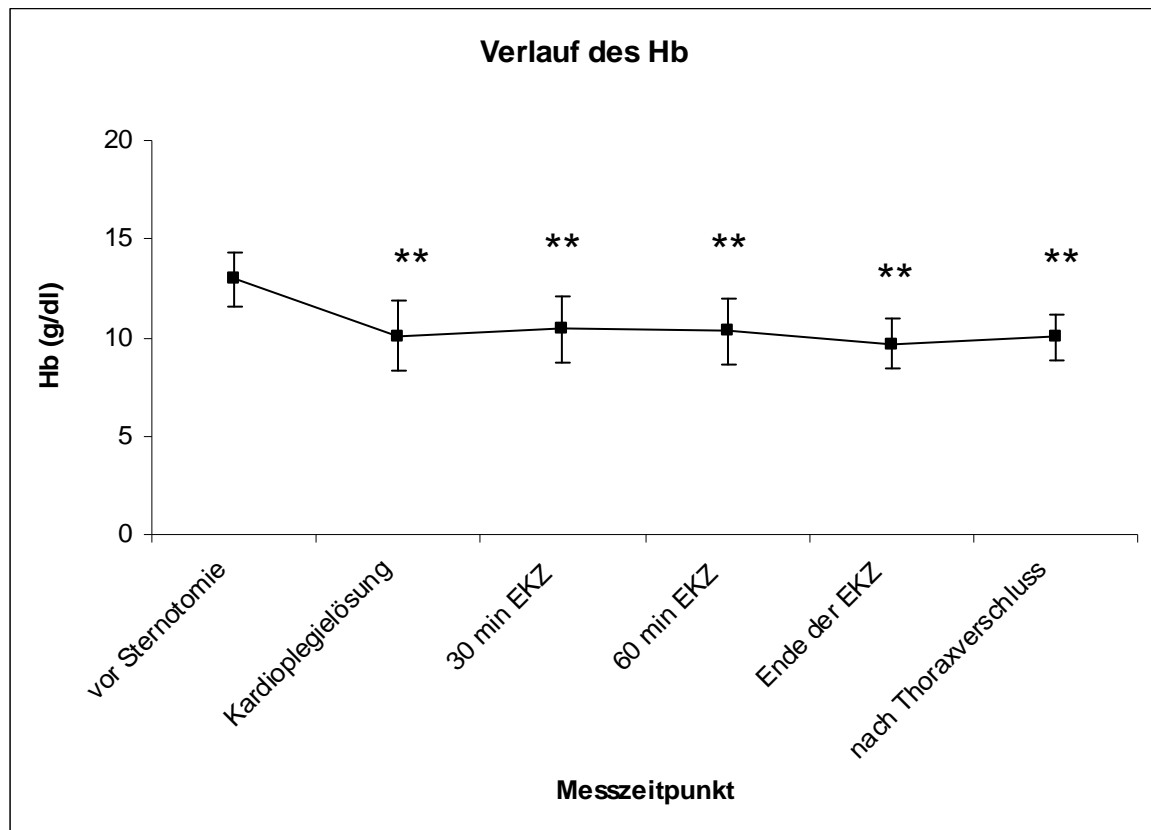
Der MAP sank nach Gabe der Kardioplegielösung signifikant von  $85,29 \pm 10,12\text{mmHg}$  auf  $56,67 \pm 13,64\text{mmHg}$ , 30 Minuten nach Anschluss an die EKZ stieg der Blutdruck signifikant auf  $65,56 \pm 14,45\text{mmHg}$  an, nach 60 Minuten erfolgte ein erneutes Absinken auf  $57,76 \pm 13,3\text{mmHg}$ . Nach Beendigung der EKZ stieg der Wert auf  $77,84 \pm 12,99\text{mmHg}$  an. Der Verlauf des MAP ist in der Grafik dargestellt.



Grafik 4. Verlauf der MAP. Die markierten Messwerte unterscheiden sich signifikant vom Ausgangswert (\* bedeutet  $P < 0,05$ ; \*\* bedeutet  $P < 0,01$ ).

### 3.1.5. Verlauf des Hb-Wertes

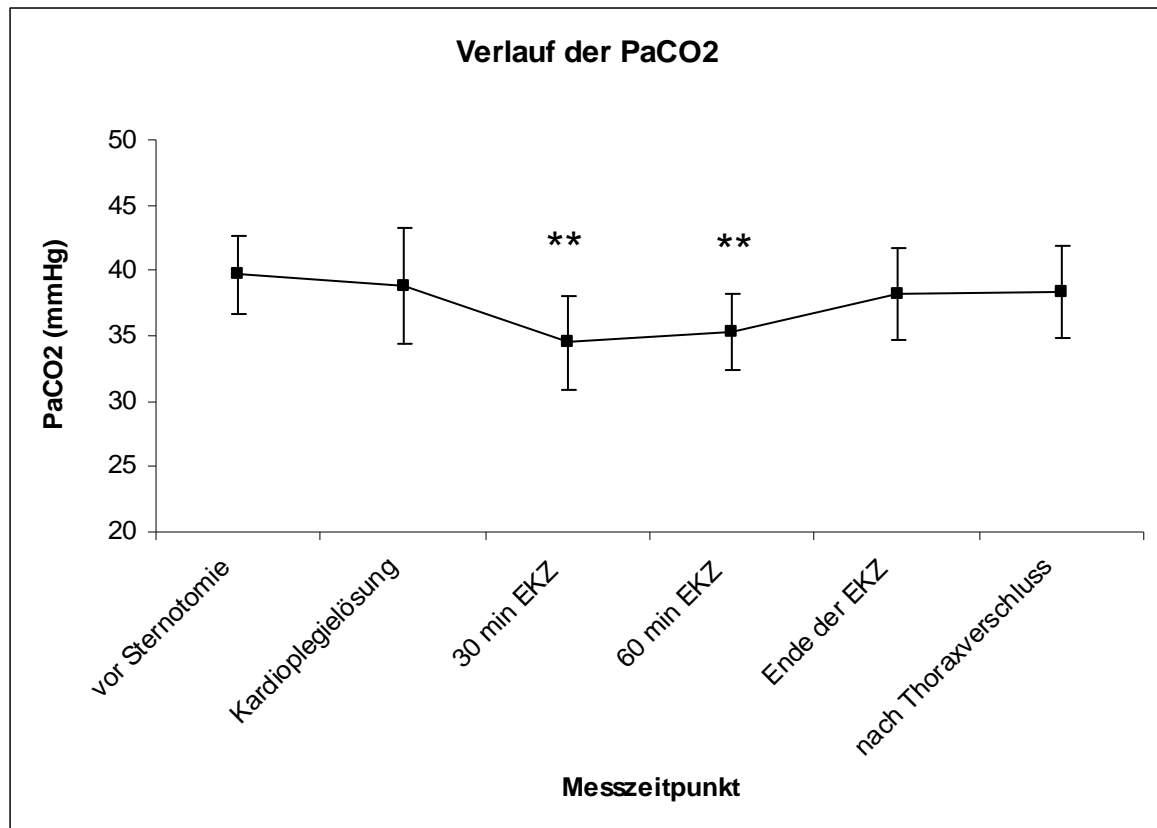
Der Hb-Wert sank nach Gabe der Kardioplegielösung signifikant von  $13,0 \pm 1,4$ g/dl auf  $10,1 \pm 1,8$ g/dl ab, im weiteren Verlauf gab es keine signifikanten Veränderungen. Der Verlauf des Hb-Wertes ist in der Grafik dargestellt.



Grafik 5. Verlauf des Hb-Wertes. Die markierten Messwerte unterscheiden sich signifikant vom Ausgangswert (\* bedeutet  $P < 0,05$ ; \*\* bedeutet  $P < 0,01$ ).

### 3.1.6. Verlauf des PaCO<sub>2</sub>

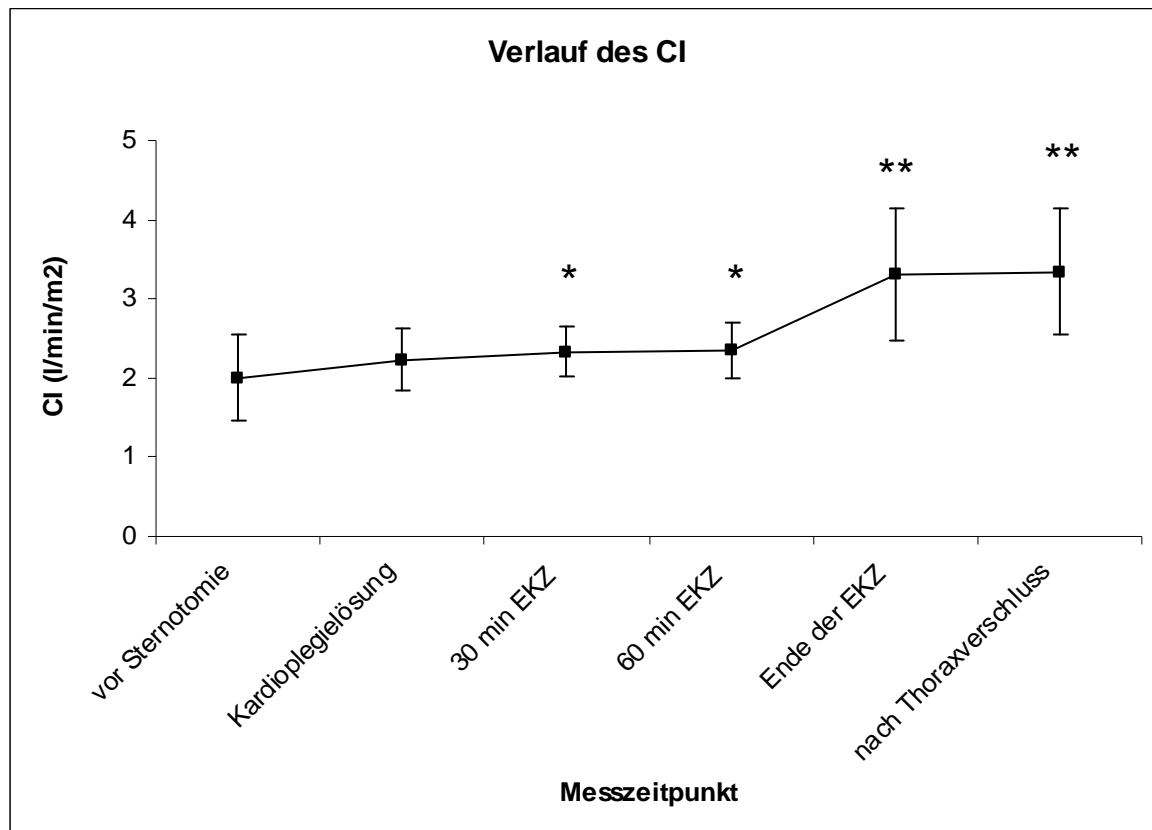
Der PaCO<sub>2</sub> betrug zum ersten Messzeitpunkt  $39,7 \pm 2,9$  mmHg und sank erst 30 Minuten nach Anschluss an die EKZ signifikant ab, die Veränderung nach Gabe der Kardioplegielösung war nicht signifikant. Nach Beendigung der EKZ stieg der PaCO<sub>2</sub> erneut signifikant auf  $38,2 \pm 3,6$  mmHg. Der Verlauf des PaCO<sub>2</sub> ist in der Grafik dargestellt.



Grafik 6. Verlauf der PaCO<sub>2</sub>. Die markierten Messwerte unterscheiden sich signifikant vom Ausgangswert (\* bedeutet  $P < 0,05$ ; \*\* bedeutet  $P < 0,01$ ).

### 3.1.7. Verlauf des Herzindex

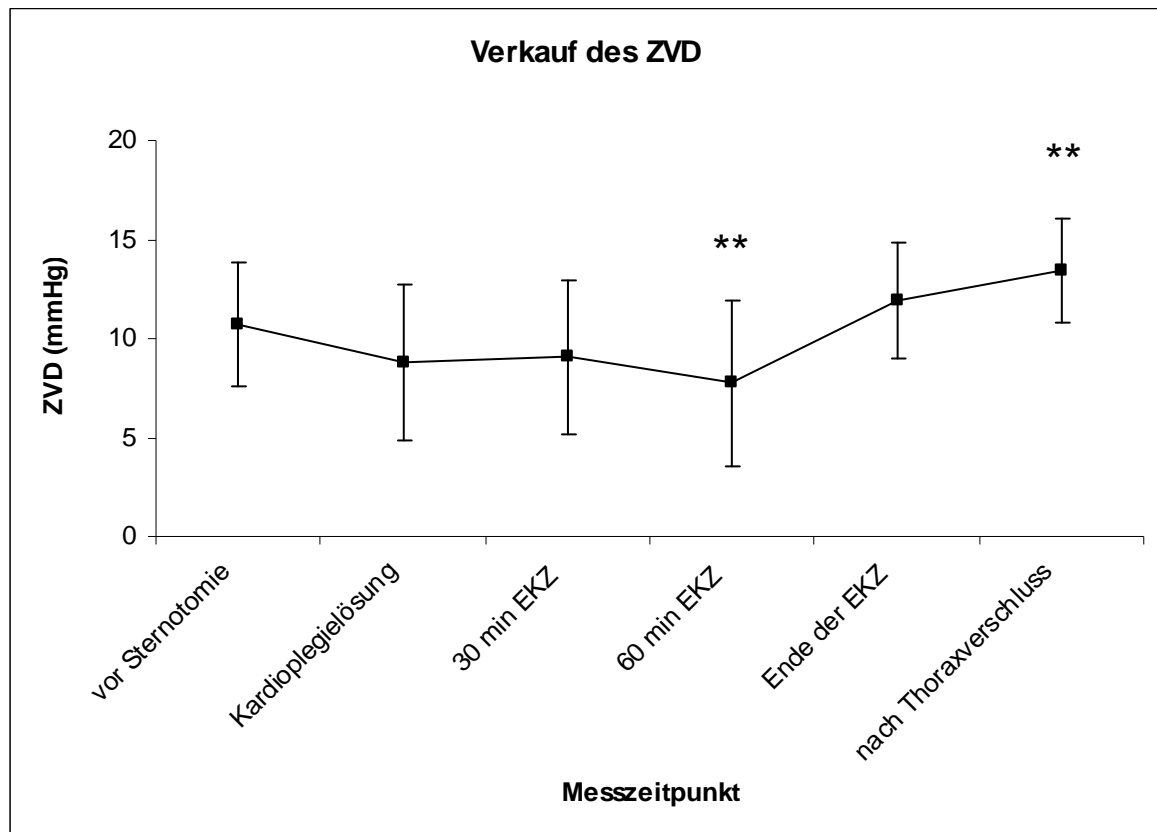
Der CI betrug zum Zeitpunkt der Sternotomie  $2,00 \pm 0,54$  l/min/m<sup>2</sup>. Im Verlauf der Operation stieg der CI kontinuierlich, jedoch nicht signifikant an. Erst nach Beendigung der EKZ stieg der CI signifikant auf  $3,31 \pm 1,28$  l/min/m<sup>2</sup> an. Der Verlauf des CI ist in der Grafik dargestellt.



Grafik 7. Verlauf CI. Die markierten Messwerte unterscheiden sich signifikant vom Ausgangswert (\* bedeutet  $P < 0,05$ ; \*\* bedeutet  $P < 0,01$ ).

### 3.1.8. Verlauf des ZVD

Der ZVD betrug zum ersten Messzeitpunkt  $10,73 \pm 3,12\text{mmHg}$ , im Verlauf der Operation sank der ZVD nicht signifikant ab, erst nach Beendigung der EKZ ergab sich ein signifikanter Anstieg des ZVD auf  $11,91 \pm 2,97\text{mmHg}$ . Der Verlauf des ZVD ist in der Grafik dargestellt.



Grafik 8. Verlauf des ZVD. Die markierten Messwerte unterscheiden sich signifikant vom Ausgangswert (\* bedeutet  $P < 0,05$ ; \*\* bedeutet  $P < 0,01$ ).

## 3.2. Korrelation der Variablen

### 3.2.1. Korrelation der Einflussgrößen mit der $rSO_2$

Es wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen der  $rSO_2$  und der Temperatur, dem Hb-Wert, dem  $PaCO_2$  und dem CI festgestellt ( $P < 0,01$ ). Es gab keine Korrelation der  $rSO_2$  mit dem MAP ( $P = 0,71$ ) und dem ZVD ( $P = 0,14$ ).

Bei Erhöhung einer Einflussvariable um eine Einheit würde sich, bei Konstantbleiben der anderen signifikant korrelierenden Variablen, die  $rSO_2$  um den in der Tabelle unter B aufgeführten Wert verändern.

*Tabelle 1. Korrelation der Einflussgrößen mit der  $rSO_2$*

$rSO_2$	MAP	Temp	$PaCO_2$	Hb	CI	ZVD
B	0,01	1,3	0,5	1,6	3,13	-0,14
Stand. Abw.	0,01	0,3	0,1	0,4	0,64	0,10
Minimum	-0,02	0,6	0,4	0,9	1,87	-0,33
Maximum	0,03	1,9	0,7	2,3	4,39	0,05
Signifikanz	0,71	$<0,01$	$<0,01$	$<0,01$	$<0,01$	0,14

### 3.2.2. Korrelation der Einflussgrößen mit der $SjO_2$

Es wurde eine signifikante Korrelation zwischen der  $SjO_2$  und dem MAP, dem  $PaCO_2$  sowie dem CI festgestellt ( $P < 0,01$ ). Es gab keine Korrelation mit dem Hb-Wert ( $P = 0,31$ ), dem ZVD ( $P = 0,11$ ) und der Temperatur ( $P = 0,99$ ).

Bei Erhöhung einer Einflussvariable um eine Einheit würde sich, bei Konstantbleiben der anderen signifikant korrelierenden Variablen, die  $SjO_2$  um den in der Tabelle unter B aufgeführten Wert verändern.

*Tabelle 2. Korrelation der Einflussgrößen mit der  $SjO_2$*

$SjO_2$	MAP	Temp	$PaCO_2$	Hb	CI	ZVD
B	0,14	0,0	1,4	0,4	3,20	0,29
Stand. Abw.	0,03	0,5	0,2	0,4	0,99	0,18
Minimum	0,07	-1,1	1,1	-0,4	1,26	-0,06
Maximum	0,20	1,0	1,7	1,3	5,14	0,64
Signifikanz	$<0,01$	0,99	$<0,01$	0,31	$<0,01$	0,11

## 4. Diskussion

In dieser Studie sollte der Verlauf der zerebralen Oxygenierung während ACB aufgezeigt und der Einfluss verschiedener Faktoren auf diesen Verlauf ermittelt werden. Als Parameter der zerebralen Oxygenierung wurden die mittels Nahinfrarot-Spektroskopie erfasste regionale zerebrale Hämoglobinsättigung  $rSO_2$  sowie die im Bulbus venae jugularis gemessene Sauerstoffsättigung  $SjO_2$  herangezogen.

In unserer Studie zeigte die  $rSO_2$  nach Gabe der Kardioplegielösung einen signifikanten Abfall sowie einen erneuten signifikanten Anstieg nach Beendigung der EKZ nahezu auf den Ausgangswert. Während der EKZ kam es zu keinen signifikanten Veränderungen. Insgesamt sank die  $rSO_2$  im Schnitt um maximal 13,08%, was auf eine ausreichende Sauerstoffversorgung hinweist.

Die  $SjO_2$  nahm nach Verabreichung der Kardioplegielösung signifikant ab und sank nochmals in den ersten 30 Minuten der EKZ stark ab. Nach Beendigung der EKZ nahm die  $SjO_2$  wieder nahezu den Ausgangswert an.

Als mögliche Einflussfaktoren auf die zerebrale Oxygenierung während ACB wurden in dieser Studie die Temperatur, der MAP, der Hb-Wert, der  $PaCO_2$ , der CI sowie der ZVD auf eine Korrelation überprüft. Nachfolgend werden die Zusammenhänge dieser Einflussgrößen und der zerebralen Oxygenierung im Einzelnen diskutiert.

### 4.1. Diskussion der Temperatur

Die  $rSO_2$  korrelierte signifikant mit der Temperatur ( $P < 0,01$ ). Nach Gabe der Kardioplegielösung sank die Temperatur von  $35,7^\circ\text{C}$  auf ihren niedrigsten Wert  $33,9^\circ\text{C}$ . Die  $rSO_2$  sank zeitgleich von 69,20% auf 62,26%. Die Temperatur stieg nach ihrem Nadir stetig an und nahm nach Beendigung der EKZ ihren höchsten Wert von  $36,8^\circ\text{C}$  an. Während dieser Temperaturzunahme stieg auch die  $rSO_2$  auf 67,83% an. Kadoi et al.<sup>41</sup> untersuchten in ihrer Studie die  $rSO_2$  bei Normothermie ( $>35^\circ\text{C}$ ) sowie bei Hypothermie ( $<30^\circ\text{C}$ ). Die bei Normothermie operierten Patienten zeigten ein Absinken der  $rSO_2$  vor allem zu Beginn der EKZ, während bei Hypothermie die  $rSO_2$  insbesondere in der Aufwärmphase zu sinken begann. In unserer Studie erfolgte die EKZ unter milder Hypothermie, der tiefste Durchschnittswert der Temperatur lag mit  $33,9^\circ\text{C}$  zwischen den von Kadoi et al. festgesetzten Grenzwerten für Normo- und Hypothermie. Der Verlauf sowohl der  $rSO_2$  als auch der

Temperatur waren jedoch mit den bei Normothermie gemessenen Werten von Kadoi et al. vergleichbar. Das Absinken der  $rSO_2$  bei Normothermie sowie milder Hypothermie kann mit einem höheren Sauerstoffbedarf des Gehirns erklärt werden. Dennoch muss eine höhere  $rSO_2$  während einer hypothermen EKZ nicht gleichzeitig eine bessere Sauerstoffversorgung des Gehirns bedeuten, da während einer Hypothermie auch die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins ansteigt und es zu einer Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve kommt. Somit kann eine höhere  $rSO_2$  einen gestörten Sauerstofftransport in die Hirnzellen zur Ursache haben <sup>42</sup>. Anders als in unserer Studie kommt es bei tiefer Hypothermie vor allem in der Aufwärmphase zu Entsättigungen im Gehirn, da mit steigender Temperatur auch der  $CMRO_2$  zunimmt <sup>43</sup>.

Unsere Studie ergab demgegenüber keine signifikante Korrelation der  $SjO_2$  ( $P=0,99$ ) mit der Temperatur. Während die Temperatur nach ihrem Nadir bei Gabe der Kardioplegielösung kontinuierlich anstieg, nahm die  $SjO_2$  im Verlauf der EKZ weiter ab. Erst mit Beendigung der EKZ stieg die  $SjO_2$  auf nahezu ihren Ausgangswert wieder an. Wahrscheinlichste Ursache für die fehlende Korrelation könnte der größere Einfluss anderer Faktoren auf die globale Oxygenierung bei milder Hypothermie sein. Die starke Abnahme der  $SjO_2$  zu Beginn der EKZ ist vermutlich vor allem der gesunkenen Sauerstofftransportkapazität des Blutes infolge der Hämodilution nach Gabe der Kardioplegielösung zuzuschreiben. Zwar sollte die Hirndurchblutung bei Hämodilution ansteigen, dennoch kann dies bei Normothermie nicht ausreichen, um den Sauerstoffmangel auszugleichen. Die Folge ist eine gesteigerte Sauerstoffextraktion aus dem Blut <sup>44</sup>. Bei tiefer Hypothermie sinkt der  $CMRO_2$  dagegen so stark, dass eine gesteigerte Extraktion nicht erforderlich ist und die  $SjO_2$  nicht sinkt <sup>45</sup>. Wie bereits dargelegt, fand unsere Studie bei milder Hypothermie statt. Vermutlich genügt bereits ein leichter Temperaturabfall, um die  $CMRO_2$  für eine adäquate globale Sauerstoffversorgung angemessen zu senken. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Cook et al. <sup>46</sup>, die die  $SjO_2$  bei normo- sowie hypothermen ACB untersuchten. Unter Normothermie erfuhren 54% der Patienten Zustände der Entsättigung mit einem  $SjO_2$  unter 50% und waren somit viel anfälliger für Ischämien als bei Hypothermie operierte Patienten.

Zusammenfassend kann anhand unserer Studie über den Einfluss der Temperatur auf die zerebrale Oxygenierung gesagt werden, dass bei milder Hypothermie die  $CMRO_2$  vermutlich nicht ausreichend sinkt, um Störungen der regionalen Sauerstoffsättigung in den schlecht durchbluteten Grenzzonen zu verhindern. Auf den Verlauf der  $SjO_2$  hat die Temperatur bereits bei milder Hypothermie keinen signifikanten Einfluss mehr.



## 4.2. Diskussion des MAP

Mehrere Studien beschrieben einen Zusammenhang zwischen einem abfallenden Blutdruck und postoperativen kognitiven oder neurologischen Störungen<sup>27,28</sup>. Wie bereits erwähnt, fand sich in der Studie von Gold et al.<sup>26</sup> eine höhere Inzidenz an postoperativen Schlaganfällen bei niedrigem MAP. In unserer Studie sank der MAP während der EKZ deutlich von durchschnittlich 85,29mmHg auf Werte zwischen 56 und 66mmHg ab und nahm nach Beendigung der EKZ wieder deutlich zu. Dem niedrigeren CPP kann das Gehirn bei intakter Autoregulation mit einer Vasodilatation entgegenwirken<sup>47</sup>. In unserer Studie ergab sich keine signifikante Korrelation zwischen dem MAP und der rSO<sub>2</sub> (P=0,71). Möglicherweise konnte die zerebrale Autoregulation auf regionaler Ebene den Abfall der MAP kompensieren. Es liegen derzeit keine Studien vor, die den Zusammenhang zwischen der rSO<sub>2</sub> und dem MAP während ACB untersuchten. Hung et al.<sup>48</sup> untersuchten den Zusammenhang zwischen rSO<sub>2</sub> und Abfall des MAP nach Gabe von Propofol bei elektiven Operationen. Propofol führte zu einem deutlichen Abfall des MAP, die rSO<sub>2</sub> nahm jedoch nur in geringem und klinisch nicht relevantem Maße ab. Bereits zwei Minuten nach der Verabreichung von Propofol kehrte die rSO<sub>2</sub> wieder zu ihrem Ausgangswert zurück, obwohl der niedrige MAP noch länger anhielt.

Anders als die rSO<sub>2</sub> zeigte die SjO<sub>2</sub> eine signifikante Korrelation mit dem MAP und verhielt sich in ihrem Verlauf gleichsinnig. Eine Veränderung der MAP um 1mmHg würde bei Konstantbleiben der anderen Variablen zu einer Veränderung der SjO<sub>2</sub> um den Wert 0,14% führen. Newman et al.<sup>49</sup> fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen MAP und dem CBF, welcher Abfälle des CBF infolge von Blutdruckabfällen bewirkt. Eine Erklärung für den Abfall der SjO<sub>2</sub> in unserer Studie könnte eine durch Reduktion des CBF verursachte gesteigerte Sauerstoffextraktion sein. Cook et al.<sup>46</sup> beobachteten unter Normothermie, wie während der EKZ SjO<sub>2</sub>-Werte anstiegen, sobald der MAP von 55mmHg auf 61mmHg anstieg. Unter tiefer Hypothermie (<27°C) und  $\alpha$ -stat Verfahren scheint demgegenüber der MAP im Rahmen der zerebralen Autoregulation keinen Einfluss auf die SjO<sub>2</sub> zu haben<sup>50,51,52</sup>. Diese Unterschiede zu unserer Studie könnten daran liegen, dass unter tiefer Hypothermie vor allem der PaCO<sub>2</sub> die zerebrale Oxygenierung beeinflusst (siehe unten). Da unsere Studie aber bei milder Hypothermie durchgeführt wurde, könnte es sein, dass auch der MAP die SjO<sub>2</sub> signifikant beeinflussen kann. Auch scheint der Einfluss der MAP von einer eventuell präoperativ vorliegenden Hypertonie des Patienten abhängig zu sein. So wurde bereits vor 30 Jahren herausgefunden, dass bei hypertonen Patienten ein intraoperativer Abfall des MAP auf

65mmHg zu postoperativen neurologischen Störungen führen kann, während bei gesunden Patienten in diesem Bereich die zerebrale Autoregulation noch funktioniert <sup>53</sup>.

Zusammenfassend kann man anhand unserer Ergebnisse über die Auswirkung des MAP auf die zerebrale Oxygenierung sagen, dass er zu erkennbaren Veränderungen der globalen Oxygenierung bei milder Hypothermie führen kann, während wir keinen signifikanten Zusammenhang mit der mittels NIRS bestimmten regionalen Oxygenierung finden konnten.

### **4.3. Diskussion des Hb-Wertes**

In unserer Studie zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Hb-Wert und der  $rSO_2$  ( $P < 0,01$ ). Es gab keine Korrelation zwischen dem Hb-Wert und der  $SjO_2$  ( $P = 0,31$ ). Der Hb-Wert sank von präoperativ 13g/dl nach Gabe der Kardioplegielösung signifikant ab und pendelte sich danach bei etwa 10g/dl ein. Eine alleinige Veränderung des Hb-Wertes um 1g/dl unter Konstantbleiben der anderen Größen würde zu einer Veränderung der  $rSO_2$  um 1,62% führen. Neben der Hämodilution können auch Blutungen für den Hb-Abfall verantwortlich sein. Unter Hämodilution nimmt neben dem CBF auch die Sauerstoffextraktion zu, um die Sauerstoffversorgung des Gehirns aufrechtzuerhalten <sup>54,55</sup>, dennoch scheint in der Aufwärmphase die Sauerstoffversorgung durch den gesunkenen Hämatokrit nicht mehr ausreichend gewährleistet zu sein <sup>25</sup>. Das würde bedeuten, dass unter diesen Umständen auch die zerebrale Oxygenierung abnehmen würde. Während der Zusammenhang zwischen abnehmendem Hämatokrit und postoperativen neurokognitiven Störungen in zahlreichen Studien aufgezeigt wurde <sup>56,57,58,59</sup>, ist eine Korrelation der zerebralen Oxygenierung mit dem Hb-Wert bisher wenig untersucht. Green et al. <sup>60</sup> zeigten eine Korrelation der gesunkenen  $rSO_2$  mit intraoperativem Blutverlust während großer abdominalen Operationen. Fast jeder Abfall der  $rSO_2$  um mehr als 15% war direkt mit einer starken Blutung assoziiert, ein Anheben der  $rSO_2$  bei aufrechterhaltenem MAP und  $PaCO_2$  konnte nur über Bluttransfusionen erzielt werden. Torella et al. <sup>55</sup> stellten in ihrer Studie fest, dass bereits ein leichter Abfall des Hb-Wertes auf 11g/dl unter normovolämischer Hämodilution zu einem signifikanten Abfall der  $rSO_2$  führt. Diese Befunde werden von Yoshitani et al. <sup>61</sup> gestützt, die die Auswirkungen des sinkenden Hb-Wertes auf die  $SjO_2$  sowie der mittels NIRS gemessenen regionalen zerebralen Sauerstoffsättigung untersuchten. Während die regionale Sauerstoffsättigung schon bei leichter Hämodilution absank, blieb die  $SjO_2$  bei moderater Hämodilution unverändert. Als Ursache hierfür vermuten die Autoren, dass die Verwendung der  $SjO_2$  als indirektem Indikator des globalen zerebralen Sauerstoffverbrauchs aufgrund der

hohen Spezifität und niedrigen Sensitivität fokale Ischämien nicht exakt genug reflektieren kann. Demgegenüber kann die  $rSO_2$  mit hoher Sensitivität und Spezifität Ischämien genauer aufzeigen<sup>61</sup>. Somit kann ein Hb-Abfall zu fokalen Veränderungen führen, die mittels NIRS erkannt werden können, jedoch noch nicht zu Veränderung der  $SjO_2$  führen. Ein Abfall der  $rSO_2$  bei unveränderter  $SjO_2$  könnte aber auch rein verfahrenstechnische Ursachen haben, wie einige Studien unlängst zeigten<sup>62,63</sup>. Mit sinkendem Hb-Wert bei Hämodilution nimmt die Eindringtiefe der Infrarotstrahlen zu, was zu Verfälschungen der  $rSO_2$ -Werte führen kann.

In unserer Studie lag der niedrigste Hb-Wert bei 9,7g/dl und ergab keine Korrelation mit der  $SjO_2$ . Tierversuche haben aber gezeigt, dass starke Hämodilution zum Abfall der  $SjO_2$  führen kann<sup>64</sup>.

Zusammenfassend kann man sagen, dass eine Veränderung des Hb-Werts zu Veränderungen der zerebralen Oxygenierung führen kann, die jedoch bei geringem Abfall nur mit NIRS erfasst werden können.

#### **4.4. Diskussion des $PaCO_2$**

Der  $PaCO_2$  ist ein sehr wichtiger Einflussfaktor auf den CVR und somit den CBF. Der CVR wird vom pH-Wert der die zerebralen Arteriolen umgebenden extrazellulären Flüssigkeit bestimmt<sup>65</sup>. Da  $CO_2$  sehr leicht aus den Blutgefäßen diffundiert und zu einer Veränderung des pH-Werts in der extrazellulären Flüssigkeit führt, kann eine Veränderung des  $PaCO_2$  nahezu unmittelbar zu einer Veränderung des CBF führen<sup>65</sup>. Unter Hypothermie nimmt die  $CO_2$ -Löslichkeit im Blut zu und der  $PaCO_2$  sinkt folglich ab. Wir verwendeten in unserer Studie das  $\alpha$ -stat Verfahren, bei dem diese Hypokarbie nicht durch externe  $CO_2$ -Gabe korrigiert wird. Beim  $\alpha$ -stat Verfahren ist die Autoregulation, welche den CBF an den  $CMRO_2$  koppelt intakt<sup>39</sup>, da mit dem Abfall des  $CMRO_2$  bei Hypothermie auch der CBF durch den Abfall des  $PaCO_2$  abnimmt<sup>25</sup>. Beim pH-stat Verfahren ist die Kopplung des CBF an den  $CMRO_2$  durch die von extern produzierte Vasodilatation gestört, der CBF wird hier vor allem über den MAP und den CPP gesteuert<sup>39,52</sup>.

In unserer Studie sank der  $PaCO_2$  von präoperativ 39,7mmHg vor allem im Verlauf der EKZ signifikant auf seinen Nadir von 34,5mmHg ab. Nach Beendigung der EKZ stieg der  $PaCO_2$  wieder auf 38,4mmHg an. Der Verlauf der  $PaCO_2$  lässt sich wie oben beschrieben mit dem Abfall der Temperatur nach Gabe der Kardioplegielösung und der Zunahme der Temperatur nach Beendigung der EKZ erklären. Der  $PaCO_2$  korrelierte signifikant mit der  $rSO_2$  ( $P<0,01$ ), ihr Verlauf während der ACB ist vergleichbar. Eine alleinige Veränderung der  $PaCO_2$  um

1mmHg bei Konstantbleiben der anderen Einflussgrößen würde zu einer Veränderung der  $rSO_2$  um 0,5% führen. Eine Abnahme der  $rSO_2$  infolge eines Abfalls des  $PaCO_2$  konnte in anderen Studien festgestellt werden<sup>66,67</sup>. Nauphal et al.<sup>68</sup> untersuchten bei hypothermer EKZ mit konstantem Hämatokrit und MAP den Einfluss des  $PaCO_2$  auf die  $rSO_2$ , indem sie intraoperativ vom  $\alpha$ -stat auf das pH-stat Verfahren wechselten. Während beim  $\alpha$ -stat Verfahren ähnlich zu unserer Studie die  $rSO_2$  deutlich sank, führte der Wechsel zum pH-stat Verfahren zu höheren Werten als präoperativ gemessen. Das kann insbesondere in der Aufwärmphase zu einer Luxusperfusion mit Entstehung von Mikroemboli führen<sup>68</sup>. Weiterhin kann die bei pH-stat induzierte Vasodilatation in Arealen, die auf einen hohen CPP angewiesen und potentiell ischämisch sind, zu Steal-Phänomenen führen<sup>39</sup> und somit auch eine schlechtere regionale Oxygenierung verursachen.

Die  $SjO_2$  korrelierte in unserer Studie ebenfalls mit dem  $PaCO_2$  ( $P<0,01$ ). Eine Veränderung des  $PaCO_2$  um 1mmHg würde zu einer Veränderung der  $SjO_2$  um 1,37% führen. Diese Funde werden von zahlreichen Studien gestützt, die einen direkten Einfluss des  $PaCO_2$  auf die  $SjO_2$  zeigten<sup>52,69,70</sup>. Hänel et al.<sup>70</sup> konnten bei hypothermen ACB zeigen, dass eine leichte Hyperkapnie einer Entsättigung der  $SjO_2$  in der Aufwärmphase entgegenwirkt. Schließlich ergab eine Studie von Shaaban et al.<sup>71</sup>, welche die  $SjO_2$  in Abhängigkeit von der Temperatur und dem Blutgasverfahren an 60 Patienten, die sich einer ACB unterzogen, untersuchte, dass die zerebrale Oxygenierung überwiegend vom verwendeten Verfahren für die  $PaCO_2$ -Regulation abhängig war und nicht von der Temperatur. Das würde bedeuten, dass es im untersuchten Temperaturintervall (28-34°C) bezüglich der  $CO_2$ -Löslichkeit keine Unterschiede gibt und die Durchblutung und somit auch die Oxygenierung einzig vom  $PaCO_2$  abhängt.

Zusammenfassend kann man sagen, dass der  $PaCO_2$  einer der wichtigsten Einflussfaktoren auf die zerebrale Durchblutung und somit auch Oxygenierung ist.

## **4.5. Diskussion des Herzindex**

In unserer Studie korrelierte der CI signifikant mit der  $rSO_2$  und der  $SjO_2$  ( $P<0,01$ ). Der Ausgangswert des CI betrug 2,00 l/min/m<sup>2</sup>. Die Zunahme des CI während der Operation zu aufeinander folgenden Messzeitpunkten war nur gering und nicht signifikant. Eine starke Zunahme des CI fand erst nach Beendigung der EKZ statt, als der CI von 2,35 l/min/m<sup>2</sup> auf 3,31 l/min/m<sup>2</sup> anstieg. Der Verlauf des CI ist am ehesten mit der verbesserten Herzleistung nach Beendigung der EKZ zu erklären. Präoperativ sind die Herzleistung und infolgedessen

auch der CI relativ niedrig, da das Herz aufgrund der obstruierten Koronargefäße schlecht mit Blut versorgt wird. Während der EKZ wird die Herztätigkeit durch die Kardioplegie gestoppt und die Herz-Lungen-Maschine übernimmt die Versorgung des Körpers mit Sauerstoff. Der CI spiegelt daher die Leistung der Herz-Lungen-Maschine wider. Nach Ende der EKZ setzt wieder die normale Herztätigkeit ein, der CI steigt steil an. Zu diesem Zeitpunkt sind die aortokoronaren Bypässe bereits gelegt und die Durchblutung des Herzens ist nun besser als präoperativ. Das Herz sollte im Vergleich zum präoperativen Zustand aufgrund der besseren Sauerstoffversorgung leistungsfähiger sein und das Schlagvolumen steigern können. Der zu Ende der ACB gelegte Schrittmacher verursacht eine Steigerung der Herzfrequenz. Da das HZV eine Funktion aus Schlagvolumen und Herzfrequenz ist, ergeben sich so ein gesteigertes HZV und somit auch ein gesteigerter CI. Wie bereits erwähnt, ergab unsere Studie einen signifikanten Zusammenhang zwischen der CI und sowohl der regionalen als auch der globalen Oxygenierung. Eine Veränderung des CI um  $1 \text{ l/min/m}^2$  würde zu einer Veränderung der  $r\text{SO}_2$  um 3,13% und der  $\text{SjO}_2$  um 3,20% führen. Intraoperativ haben die anderen korrelierenden Einflussfaktoren vermutlich einen größeren Einfluss auf Veränderungen der zerebralen Oxygenierung, da sich der CI während dieses Zeitraums kaum verändert. Die größte Auswirkung dürfte der CI nach Beendigung der EKZ und Wiedereinstellung der Herztätigkeit haben. Ein gesteigerter CI bedeutet, dass mehr Blut im selben Zeitraum durch den Körper fließt und das Sauerstoffangebot potentiell steigt, was zu einer Verbesserung der zerebralen Oxygenierung führen könnte. Es gibt unseres Wissens nach keine Studien, welche den Einfluss des CI auf die zerebrale Oxygenierung bei kardiochirurgischen Eingriffen untersuchten. Jedoch konnten Murkin et al.<sup>66</sup> über eine intraoperative Steigerung verschiedener Faktoren, unter anderem auch des CI zu einer Erhöhung der  $r\text{SO}_2$  bei ACB führen, was ein Hinweis auf eine Korrelation sein könnte.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der CI ein signifikanter Einflussfaktor auf die zerebrale Oxygenierung bei ACB ist, der jedoch noch weiterer Erforschung bedarf.

## **4.6. Diskussion des ZVD**

Der ZVD änderte sich zwischen den gemessenen Zeitpunkten nicht signifikant, auch wenn er im Verlauf der gesamten Operation kontinuierlich abnahm. Nach Beendigung der EKZ stieg der ZVD signifikant von 7,73mmHg auf 11,91mmHg an. Postoperativ nahm dieser Wert noch weiter auf 13,45mmHg zu. In unserer Studie ergab sich keine Korrelation mit der  $r\text{SO}_2$  ( $P=0,14$ ) und der  $\text{SjO}_2$  ( $P=0,11$ ). Die Theorie, dass sich eine Zunahme des ZVD auf die Vv.

jugulares internaee überträgt und zu einer Zunahme des ICP führt, was wiederum in einer Abnahme des CPP mündet <sup>47</sup>, konnte in unserer Studie anhand der zerebralen Oxygenierung nicht gezeigt werden. Eventuell konnten die Änderungen des CPP durch die zerebrale Autoregulation korrigiert werden. Wie bereits im Kapitel 2.7.6. erwähnt, kann der ZVD auch verwendet werden, um indirekt das HZV zu beschreiben. Studien haben aber gezeigt, dass der ZVD nur bedingt dafür geeignet ist, Rückschlüsse auf das HZV zu ziehen <sup>40</sup>. Der ZVD repräsentiert normalerweise den rechtsatrialen Druck und gibt den rechtsventrikulären enddiastolischen Druck an. Die Annahme, dass durch eine Erhöhung des ZVD durch Vorlast-Erhöhung im weiteren Verlauf auch der LVEDP und das Schlagvolumen zunehmen, trifft nur auf gesunde Herzen mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von über 50% zu <sup>40</sup>. Weitere Probleme bei der Verwendung des ZVD als Indikator für die globale Vorlast bereiten die verschiedenen Druck-Volumen-Beziehungen zwischen linkem und rechtem Ventrikel, die hohen interindividuellen Unterschiede beim Normalwert des ZVD sowie die hohe Beeinflussbarkeit der venösen Compliance durch Medikamente oder durch den intraabdominellen Druck, ohne dass sich das auf das venöse Volumen oder die Vorlast auswirkt <sup>40</sup>. Lichtwarck-Aschoff et al. zeigten in ihren Studien sowohl an beatmeten Intensivpatienten mit akutem Lungenversagen <sup>72</sup> als auch im Tierversuch <sup>73</sup>, dass keine lineare Korrelation zwischen dem ZVD und dem CI oder dem zirkulierenden Blutvolumen besteht. Auch relative Veränderungen des ZVD und des CI unter Vernachlässigung der Absolutwerte korrelierten nicht signifikant miteinander. Auch Gődje et al. <sup>74</sup> konnten keine Korrelation zwischen dem ZVD und dem CI an Patienten, die sich einer ACB unterzogen, feststellen. Die Ergebnisse dieser Studien sind konform mit unseren Ergebnissen. Die mangelnde Korrelation zwischen ZVD und der Herzleistung zeigte sich in unserer Studie darin, dass der CI sowohl die  $rSO_2$  als auch die  $SjO_2$  beeinflusste, während der ZVD nicht mit der zerebralen Oxygenierung korrelierte.

## **4.7. Diskussion der Methoden**

Die Oxygenierung des Gehirns wurde in dieser Studie durch zwei Parameter dargestellt, nämlich der mittels Nahinfrarot-Spektroskopie ermittelten regionalen zerebralen Hämoglobinsättigung  $rSO_2$  sowie der im Bulbus venae jugularis gemessenen Sauerstoffsättigung  $SjO_2$ . Beide Verfahren können eine eventuelle Ischämie nicht mit absoluter Sicherheit feststellen <sup>75,76</sup>. Ebenso korrelieren diese zwei Messmethoden nur bedingt

miteinander. Das liegt zum einen daran, dass sie unterschiedliche Hirnareale analysieren und zum anderen an der Beeinflussung der Messwerte durch verschiedene Störfaktoren.

Die NIRS erfasst lediglich den Frontallappen des Gehirns und erlaubt somit lediglich eine Aussage zum regionalen Sauerstoffgehalt. Eventuelle Ischämien z.B. im Temporallappen können mit diesem Verfahren nicht erfasst werden. Außerdem kann die NIRS nicht zwischen venösem, arteriellem und kapillärem Blut unterscheiden. Da in der vom NIRS gemessenen Region zu 75% venöses Blut vorliegt, wird überwiegend eben dieses gemessen. Das in dieser Studie verwendete Gerät subtrahiert zwar die in oberflächlichen Schichten (Schädel, Haut, etc.) gemessene Sauerstoffsättigung, dennoch ist eine Verfälschung der gemessenen  $rSO_2$  bei hypothermer ACB durch oberflächliche Strukturen oder extrazerebrales Blut nicht vollständig auszuschließen<sup>77,36</sup>. Weiteres charakteristisches Merkmal der NIRS ist die Tatsache, dass kein Absolutwert als allgemein anerkannter Standardwert definiert wurde. Ein Wert von  $67 \pm 10\%$  wurde bei gesunden Menschen beobachtet, eine Reduktion der  $rSO_2$  um 20% des Ausgangswertes gilt als Zeichen einer unausgewogenen zerebralen Sauerstoffversorgung mit der Gefahr einer Ischämie<sup>77,78,79,80</sup>.

Im Gegensatz zur NIRS gibt die  $SjO_2$  einen Überblick über die globale Sauerstoffversorgung des Gehirns, jedoch wird hier nur das venöse Blut bestimmt. Eine potentielle Störquelle ist die Kontamination mit extrazerebralem Blut, vor allem aus der V. facialis, welche mit der V. jugularis interna wenige Zentimeter unterhalb des Bulbus venae jugularis anastomosiert. Weiterhin spielt auch die Abnahmerate, mit der das jugularvenöse Blut entnommen wird, eine Rolle. Eine höhere Abnahmerate resultiert in einer signifikant höheren  $SjO_2$ <sup>81</sup>.

Durch ihre unterschiedlichen Eigenschaften ergänzen sich diese Messverfahren in ihrer Aussagekraft über die Oxygenierung des Gehirns eher, als dass sie untereinander austauschbar wären. Dennoch ergaben zahlreiche Studien, welche die NIRS mit der  $SjO_2$  verglichen, dass diese beiden Messverfahren in ihrer Aussage über die zerebrale Oxygenierung in akzeptablem Maße korrelieren<sup>36,82,83,84</sup>.

## 4.8. Schlussfolgerung

Ziel unserer Studie war es, den Einfluss mehrerer Determinanten auf die zerebrale Oxygenierung während einer ACB mit Herz-Lungen-Maschine aufzuzeigen. Abgesehen vom ZVD korrelierten alle untersuchten Faktoren mit der zerebralen Oxygenierung. Der  $PaCO_2$  und der CI korrelierten sowohl mit der regionalen als auch mit der globalen Oxygenierung. Der  $PaCO_2$  kann bei verwendetem  $\alpha$ -stat Verfahren als wichtigster Einflussfaktor auf den

CVR und den CBF zu einer Abnahme der  $rSO_2$  und der  $SjO_2$  führen. Der CI ist in Bezug auf die zerebrale Oxygenierung wenig erforscht, jedoch scheint die Herzleistung durch das Sauerstoffangebot auch die zerebrale Oxygenierung zu beeinflussen. Die Temperatur und der Hb-Wert korrelierten nur mit der regionalen Oxygenierung. Die EKZ unserer Studie wurde bei milder Hypothermie durchgeführt. Während die globale Sauerstoffversorgung des Gehirns bei geringem Temperaturabfall ausreichend gewährleistet zu sein scheint, kommt es unter diesen Umständen bereits zu einer Minderversorgung der Grenzzone zwischen A. cerebri anterior und A. cerebri media und somit zu einem Abfall der  $rSO_2$ . Bei Betrachtung des Hb-Wertes verhielt es sich ähnlich. Ein Abfall des Hb-Wertes auf ca. 10g/dl führte zu keiner Veränderung der globalen Sauerstoffversorgung des Gehirns, während die Oxygenierung in den schlechter versorgten Grenzzonen abnahm. Andere Studien haben aber gezeigt, dass unter Normothermie bzw. starker Hb-Reduktion auch die globale zerebrale Oxygenierung beeinflusst wird. Der MAP schließlich korrelierte nur mit der globalen Oxygenierung. Der MAP kann über Beeinflussung des CBF das Sauerstoffangebot des Gehirns und somit die Oxygenierung beeinflussen. Die Tatsache, dass die regionale Durchblutung in unserer Studie nicht mit dem MAP korrelierte, könnte dadurch erklärt werden, dass durch MAP verursachte Veränderungen der  $rSO_2$  schnell wieder durch andere Faktoren ausgeglichen werden, so dass die Messzeitpunkte in unserer Studie zu weit auseinander lagen. Weiterhin ist bei  $\alpha$ -stat Verfahren vor allem der  $PaCO_2$  als Einflussgröße von Bedeutung. Beim pH-stat Verfahren hätte der MAP vermutlich einen größeren Einfluss auf die  $rSO_2$ .



## 5. Zusammenfassung

Neurologische und kognitive Störungen gehören zu den häufigsten Komplikationen nach aortokoronaren Bypassoperationen (ACB). Während Emboli und Vorhofflimmern als Ursachen für postoperative neurokognitive Störungen anerkannt sind, wird zunehmend der Einfluss der intraoperativen zerebralen Perfusion und Oxygenierung diskutiert.

Ziel dieser Studie war das Aufzeigen der Veränderungen der zerebralen Oxygenierung sowie die Feststellung möglicher intraoperativer Einflussfaktoren auf die regionale und globale zerebrale Oxygenierung während ACB unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine. Insgesamt wurden 53 Patienten, die sich einer elektiven ACB unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine unterzogen, in die Studie aufgenommen. Als Parameter der zerebralen Oxygenierung wurden die über Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS) gemessene regionale zerebrale Sauerstoffsättigung ( $rSO_2$ ), welche die regionale Oxygenierung in der Grenzzone zwischen A. cerebri media und A. cerebri anterior misst, sowie die jugularvenöse Sauerstoffsättigung ( $SjO_2$ ), welche die globale Oxygenierung des Gehirns widerspiegelt, verwendet. Als mögliche Einflussfaktoren wurden die Temperatur, der mittlere arterielle Blutdruck (MAP), die Hb-Konzentration, der  $CO_2$ -Partialdruck ( $PaCO_2$ ), der Herzindex (CI), sowie der zentrale Venendruck (ZVD) berücksichtigt. Sowohl die Parameter der zerebralen Oxygenierung als auch die Einflussfaktoren wurden zeitgleich zu sechs Zeitpunkten während der Operation gemessen. Die Messzeitpunkte im Einzelnen waren: vor Sternotomie als Ausgangswert, nach Gabe der Kardioplegielösung (Zeitpunkt der tiefsten Hypothermie), 30 Minuten nach Beginn des kardiopulmonalen Bypasses (frühe Wiedererwärmung), 60 Minuten nach Beginn des kardiopulmonalen Bypasses (späte Wiedererwärmung), unmittelbar nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation (EKZ), sowie nach Thoraxverschluss. Die Korrelation der zerebralen Oxygenierung mit den Einflussfaktoren wurde über verallgemeinerte Schätzgleichungen (GEE) bestimmt.

Die  $rSO_2$  sank nach Gabe der Kardioplegielösung signifikant von  $69,20 \pm 7,86\%$  auf  $62,26 \pm 8,67\%$  ab und stieg nach Beendigung der EKZ erneut signifikant auf  $67,83 \pm 7,26\%$  an.

Die  $SjO_2$  sank nach Gabe der Kardioplegielösung signifikant von  $72,34 \pm 8,64\%$  auf  $65,31 \pm 12,57\%$ . Nach Beendigung der EKZ stieg die  $SjO_2$  signifikant auf  $70,51 \pm 9,45\%$  an.

Die Temperatur sank nach Gabe der Kardioplegielösung signifikant von  $35,7 \pm 0,5^\circ C$  auf ihren niedrigsten Wert  $33,9 \pm 1,1^\circ C$  ab. Im weiteren Verlauf stieg die Temperatur kontinuierlich bis auf den Höchstwert  $36,7 \pm 0,5^\circ C$  nach Beendigung der EKZ an.

Der MAP sank nach Gabe der Kardioplegielösung signifikant von  $85,29 \pm 10,12$  mmHg auf  $56,67 \pm 13,64$  mmHg, intraoperativ kam es zu weiteren signifikanten Veränderungen. Nach Beendigung der EKZ stieg der Wert auf  $77,84 \pm 12,99$  mmHg an.

Der Hb-Wert sank nach Gabe der Kardioplegielösung signifikant von  $13,0 \pm 1,4$  g/dl auf  $10,1 \pm 1,8$  g/dl ab, im weiteren Verlauf gab es keine signifikanten Veränderungen.

Der Ausgangswert der PaCO<sub>2</sub> betrug  $39,7 \pm 2,9$  mmHg und sank erst 30 Minuten nach Anschluss an die EKZ signifikant ab. Nach Beendigung der EKZ stieg der PaCO<sub>2</sub> erneut signifikant auf  $38,2 \pm 3,6$  mmHg.

Der CI betrug zum Zeitpunkt der Sternotomie  $2,00 \pm 0,54$  l/min/m<sup>2</sup>. Erst nach Beendigung der EKZ stieg der CI signifikant auf  $3,31 \pm 1,28$  l/min/m<sup>2</sup> an.

Der ZVD betrug zum ersten Messzeitpunkt  $10,73 \pm 3,12$  mmHg. Erst nach Beendigung der EKZ ergab sich ein signifikanter Anstieg des ZVD auf  $11,91 \pm 2,97$  mmHg.

Mit Ausnahme des ZVD korrelierten alle gemessenen Einflussgrößen mit der zerebralen Oxygenierung. Der PaCO<sub>2</sub> und der CI korrelierten sowohl mit der rSO<sub>2</sub> als auch mit der SjO<sub>2</sub> (jeweils  $P < 0,01$ ). Der MAP korrelierte nur mit der globalen ( $P < 0,01$ ), jedoch nicht mit der regionalen Oxygenierung ( $P = 0,71$ ). Die Temperatur und der Hb-Wert korrelierten nur mit der regionalen Oxygenierung (jeweils  $P < 0,01$ ). Es gab keine Korrelation der SjO<sub>2</sub> mit der Temperatur ( $P = 0,99$ ) und dem Hb-Wert ( $P = 0,31$ ).

Die zerebrale Oxygenierung während ACB mit Herz-Lungen-Maschine ist somit von mehreren intraoperativen Einflussfaktoren abhängig. Unter den vorliegenden Bedingungen führten die Temperatur und der Hb-Wert nur zu regionalen Veränderungen, die über eine Messung der globalen Oxygenierung nicht erfasst werden konnten. Der MAP konnte nur die globale zerebrale Oxygenierung verändern, während der PaCO<sub>2</sub> und der CI sowohl die regionale als auch die globale zerebrale Oxygenierung beeinflussten.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, u. a. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1996;335(25):1857-1863.
2. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, u. a. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N. Engl. J. Med.* 2001;344(6):395-402.
3. McKhann GM, Grega MA, Borowicz LM, u. a. Encephalopathy and stroke after coronary artery bypass grafting: incidence, consequences, and prediction. *Arch. Neurol.* 2002;59(9):1422-1428.
4. MD LJD, PhD DSL, MD BJL, u. a. Perioperative Stroke and Long-Term Survival After Coronary Bypass Graft Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2005;79(2):532-536.
5. Tuman KJ, McCarthy RJ, Najafi H, Ivankovich AD. Differential effects of advanced age on neurologic and cardiac risks of coronary artery operations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1992;104(6):1510-1517.
6. Mahanna EP, Blumenthal JA, White WD, u. a. Defining neuropsychological dysfunction after coronary artery bypass grafting. *Ann. Thorac. Surg.* 1996;61(5):1342-1347.
7. Knipp SC, Matatko N, Wilhelm H, u. a. Cognitive outcomes three years after coronary artery bypass surgery: relation to diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann. Thorac. Surg.* 2008;85(3):872-879.
8. Phillips-Bute B, Mathew JP, Blumenthal JA, u. a. Association of neurocognitive function and quality of life 1 year after coronary artery bypass graft (CABG) surgery. *Psychosom Med.* 2006;68(3):369-375.
9. Woods SE, Smith JM, Engle A. Predictors of stroke in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery: a prospective, nested, case-control study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2004;13(4):178-182.
10. McKhann GM, Goldsborough MA, Borowicz LM, u. a. Predictors of stroke risk in coronary artery bypass patients. *Ann. Thorac. Surg.* 1997;63(2):516-521.
11. Bucerius J, Gummert JF, Borger MA, u. a. Stroke after cardiac surgery: a risk factor analysis of 16,184 consecutive adult patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2003;75(2):472-478.
12. Goto T, Baba T, Honma K, u. a. Magnetic resonance imaging findings and postoperative neurologic dysfunction in elderly patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann. Thorac. Surg.* 2001;72(1):137-142.
13. McKhann GM, Grega MA, Borowicz LM, Baumgartner WA, Selnes OA. Stroke and encephalopathy after cardiac surgery: an update. *Stroke.* 2006;37(2):562-571.

14. Hogue CW, Gottesman RF, Stearns J. Mechanisms of cerebral injury from cardiac surgery. *Crit Care Clin.* 2008;24(1):83-98, viii-ix.
15. Gottesman RF, Wityk RJ. Brain injury from cardiac bypass procedures. *Semin Neurol.* 2006;26(4):432-439.
16. Wityk RJ, Goldsborough MA, Hillis A, u. a. Diffusion- and perfusion-weighted brain magnetic resonance imaging in patients with neurologic complications after cardiac surgery. *Arch. Neurol.* 2001;58(4):571-576.
17. Blauth CI. Macroemboli and microemboli during cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* 1995;59(5):1300-1303.
18. Goto T, Baba T, Matsuyama K, u. a. Aortic atherosclerosis and postoperative neurological dysfunction in elderly coronary surgical patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2003;75(6):1912-1918.
19. Pugsley W, Klinger L, Paschalis C, u. a. The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning. *Stroke.* 1994;25(7):1393-1399.
20. Lahtinen J, Biancari F, Salmela E, u. a. Postoperative atrial fibrillation is a major cause of stroke after on-pump coronary artery bypass surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2004;77(4):1241-1244.
21. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, u. a. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA.* 2004;291(14):1720-1729.
22. Almassi GH, Schowalter T, Nicolosi AC, u. a. Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event? *Ann. Surg.* 1997;226(4):501-511; discussion 511-513.
23. Stanley TO, Mackensen GB, Grocott HP, u. a. The impact of postoperative atrial fibrillation on neurocognitive outcome after coronary artery bypass graft surgery. *Anesth. Analg.* 2002;94(2):290-295, table of contents.
24. Mathew JP, Parks R, Savino JS, u. a. Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery: predictors, outcomes, and resource utilization. MultiCenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *JAMA.* 1996;276(4):300-306.
25. Hogue CW, Palin CA, Arrowsmith JE. Cardiopulmonary bypass management and neurologic outcomes: an evidence-based appraisal of current practices. *Anesth. Analg.* 2006;103(1):21-37.
26. Gold JP, Charlson ME, Williams-Russo P, u. a. Improvement of outcomes after coronary artery bypass. A randomized trial comparing intraoperative high versus low mean arterial pressure. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1995;110(5):1302-1311; discussion 1311-1314.
27. Gottesman RF, Sherman PM, Grega MA, u. a. Watershed strokes after cardiac surgery: diagnosis, etiology, and outcome. *Stroke.* 2006;37(9):2306-2311.
28. Gottesman RF, Hillis AE, Grega MA, u. a. Early postoperative cognitive dysfunction and blood pressure during coronary artery bypass graft operation. *Arch. Neurol.* 2007;64(8):1111-1114.

29. Minamisawa H, Smith ML, Siesjö BK. The effect of mild hyperthermia and hypothermia on brain damage following 5, 10, and 15 minutes of forebrain ischemia. *Ann. Neurol.* 1990;28(1):26-33.
30. Dietrich WD, Busto R, Valdes I, Loor Y. Effects of normothermic versus mild hyperthermic forebrain ischemia in rats. *Stroke.* 1990;21(9):1318-1325.
31. Ginsberg MD, Sternau LL, Globus MY, Dietrich WD, Busto R. Therapeutic modulation of brain temperature: relevance to ischemic brain injury. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.* 1992;4(3):189-225.
32. Rees K, Beranek-Stanley M, Burke M, Ebrahim S. Hypothermia to reduce neurological damage following coronary artery bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(1):CD002138.
33. Wiesenack C, Liebold A, Philipp A, u. a. Four years' experience with a miniaturized extracorporeal circulation system and its influence on clinical outcome. *Artif Organs.* 2004;28(12):1082-1088.
34. Philipp A, Foltan M, Thrum A, u. a. MECC - ein minimiertes EKZ-System für ACB-Operationen. *Kardiotechnik.* 2001;1:14-19.
35. Philipp A, Schmid F, Foltan M, u. a. Miniaturisierte extrakorporale Kreislaufsysteme. *Kardiotechnik.* 2006;(1):3-8.
36. Cottrell JE. *Anesthesia and Neurosurgery.* 4. Aufl. Mosby; 2001:1-55.
37. Metz C, Bein T, Reng M, Taeger K. Die zerebrovenöse Oxymetrie bei Patienten mit Schädel-Hirn-Verletzungen. *Anästh. Intensivmed.* 1993;(24):345-355.
38. Madsen PL, Secher NH. Near-infrared oximetry of the brain. *Prog. Neurobiol.* 1999;58(6):541-560.
39. Murkin JM, Farrar JK, Tweed WA, McKenzie FN, Guiraudon G. Cerebral autoregulation and flow/metabolism coupling during cardiopulmonary bypass: the influence of PaCO<sub>2</sub>. *Anesth. Analg.* 1987;66(9):825-832.
40. Weyland A, Grüne F. Kardiale Vorlast und zentraler Venendruck. *Anaesthesist.* 2009;(58):506-512.
41. Kadoi Y, Kawahara F, Saito S, u. a. Effects of hypothermic and normothermic cardiopulmonary bypass on brain oxygenation. *Ann. Thorac. Surg.* 1999;68(1):34-39.
42. Nollert G, Shin'oka T, Jonas RA. Near-infrared spectrophotometry of the brain in cardiovascular surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;46(3):167-175.
43. Baris RR, Israel AL, Amory DW, Benni P. Regional cerebral oxygenation during cardiopulmonary bypass. *Perfusion.* 1995;10(4):245-248.

44. Kadoi Y, Saito S, Takahashi K, Fujita N, Goto F. Jugular venous oxygen saturation during mild hypothermic versus normothermic cardiopulmonary bypass in elderly patients. *Surg. Today*. 2004;34(5):399-404.
45. Hindman BJ, Todd MM, Gelb AW, u. a. Mild hypothermia as a protective therapy during intracranial aneurysm surgery: a randomized prospective pilot trial. *Neurosurgery*. 1999;44(1):23-32; discussion 32-33.
46. Cook DJ, Oliver WC, Orszulak TA, Daly RC. A prospective, randomized comparison of cerebral venous oxygen saturation during normothermic and hypothermic cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1994;107(4):1020-1028; discussion 1028-1029.
47. Striebel HW. *Die operative Intensivmedizin*. Schattauer Verlag; 2007:502-507.
48. Hung Y, Huang C, Kuok CH, Chen C, Hsu Y. The effect of hemodynamic changes induced by propofol induction on cerebral oxygenation in young and elderly patients. *J Clin Anesth*. 2005;17(5):353-357.
49. Newman MF, Croughwell ND, White WD, u. a. Effect of perfusion pressure on cerebral blood flow during normothermic cardiopulmonary bypass. *Circulation*. 1996;94(9 Suppl):II353-357.
50. Von Knobelsdorff G, Hänel F, Werner C, Schulte am Esch J. Der Einfluß des arteriellen Blutdruckes auf die zerebrovenöse Sauerstoffsättigung in der Aufwärmphase der extrakorporalen Zirkulation. *Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther*. 1996;(31):298-303.
51. Govier AV, Reves JG, McKay RD, u. a. Factors and their influence on regional cerebral blood flow during nonpulsatile cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* 1984;38(6):592-600.
52. Yoshitake A, Goto T, Baba T, Shibata Y. Analysis of factors related to jugular venous oxygen saturation during cardiopulmonary bypass. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth*. 1999;13(2):160-164.
53. Strandgaard S. Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients. The modifying influence of prolonged antihypertensive treatment on the tolerance to acute, drug-induced hypotension. *Circulation*. 1976;53(4):720-727.
54. Todd MM, Wu B, Maktabi M, Hindman BJ, Warner DS. Cerebral blood flow and oxygen delivery during hypoxemia and hemodilution: role of arterial oxygen content. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1994;267(5):H2025-2031.
55. Torella F, Haynes SL, McCollum CN. Cerebral and peripheral near-infrared spectroscopy: an alternative transfusion trigger? *Vox Sang*. 2002;83(3):254-257.
56. DeFoe GR, Ross CS, Olmstead EM, u. a. Lowest hematocrit on bypass and adverse outcomes associated with coronary artery bypass grafting. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Ann. Thorac. Surg.* 2001;71(3):769-776.

57. Shaw PJ, Bates D, Cartlidge NE, u. a. An analysis of factors predisposing to neurological injury in patients undergoing coronary bypass operations. *Q. J. Med.* 1989;72(267):633-646.
58. González-Scarano F, Hurtig HI. Neurologic complications of coronary artery bypass grafting: case-control study. *Neurology*. 1981;31(8):1032-1035.
59. Savageau JA, Stanton BA, Jenkins CD, Frater RW. Neuropsychological dysfunction following elective cardiac operation. II. A six-month reassessment. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1982;84(4):595-600.
60. Green DW. A retrospective study of changes in cerebral oxygenation using a cerebral oximeter in older patients undergoing prolonged major abdominal surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2007;24(3):230-234.
61. Yoshitani K, Kawaguchi M, Iwata M, u. a. Comparison of changes in jugular venous bulb oxygen saturation and cerebral oxygen saturation during variations of haemoglobin concentration under propofol and sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2005;94(3):341-346.
62. Yoshitani K, Kawaguchi M, Okuno T, u. a. Measurements of optical pathlength using phase-resolved spectroscopy in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Anesth. Analg.* 2007;104(2):341-346.
63. Kurth CD, Uher B. Cerebral hemoglobin and optical pathlength influence near-infrared spectroscopy measurement of cerebral oxygen saturation. *Anesth. Analg.* 1997;84(6):1297-1305.
64. van Bommel J, Trouwborst A, Schwarte L, u. a. Intestinal and cerebral oxygenation during severe isovolemic hemodilution and subsequent hyperoxic ventilation in a pig model. *Anesthesiology*. 2002;97(3):660-670.
65. Smith AL, Wollman H. Cerebral blood flow and metabolism: effects of anesthetic drugs and techniques. *Anesthesiology*. 1972;36(4):378-400.
66. Murkin JM, Adams SJ, Novick RJ, u. a. Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study. *Anesth. Analg.* 2007;104(1):51-58.
67. Grubhofer G, Tonninger W, Keznickl P, u. a. A comparison of the monitors INVOS 3100 and NIRO 500 in detecting changes in cerebral oxygenation. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1999;43(4):470-475.
68. Nauphal M, El-Khatib M, Taha S, u. a. Effect of alpha-stat vs. pH-stat strategies on cerebral oximetry during moderate hypothermic cardiopulmonary bypass. *Eur J Anaesthesiol.* 2007;24(1):15-19.
69. Millar SM, Alston RP, Andrews PJ, Souter MJ. Cerebral hypoperfusion in immediate postoperative period following coronary artery bypass grafting, heart valve, and abdominal aortic surgery. *Br J Anaesth.* 2001;87(2):229-236.
70. Hänel F, von Knobelsdorff G, Werner C, Schulte am Esch J. Hypercapnia prevents jugular bulb desaturation during rewarming from hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*. 1998;89(1):19-23.

71. Ali MS, Harmer M, Vaughan RS, u. a. Changes in cerebral oxygenation during cold (28&deg;C) and warm (34&deg;C) cardiopulmonary bypass using different blood gas strategies (alpha-stat and pH-stat) in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2004;48(7):837-844.
72. Lichtwarck-Aschoff M, Zeravik J, Pfeiffer UJ. Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. 1992;18(3):142-147.
73. Lichtwarck-Aschoff M, Beale R, Pfeiffer UJ. Central venous pressure, pulmonary artery occlusion pressure, intrathoracic blood volume, and right ventricular end-diastolic volume as indicators of cardiac preload. *J Crit Care*. 1996;11(4):180-188.
74. Gödje O, Peyerl M, Seebauer T, u. a. Central venous pressure, pulmonary capillary wedge pressure and intrathoracic blood volumes as preload indicators in cardiac surgery patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1998;13(5):533-539; discussion 539-540.
75. Smythe PR, Samra SK. Monitors of cerebral oxygenation. *Anesthesiol Clin North America*. 2002;20(2):293-313.
76. Davies LK, Janelle GM. Con: all cardiac surgical patients should not have intraoperative cerebral oxygenation monitoring. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth*. 2006;20(3):450-455.
77. Tan ST. Cerebral oximetry in cardiac surgery. *Hong Kong Med J*. 2008;14(3):220-225.
78. Fischer GW. Recent advances in application of cerebral oximetry in adult cardiovascular surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008;12(1):60-69.
79. Casati A, Spreafico E, Putzu M, Fanelli G. New technology for noninvasive brain monitoring: continuous cerebral oximetry. *Minerva Anesthesiol*. 2006;72(7-8):605-625.
80. MD FFY, MD CAT, MD CAH, MD SKL, MD PI. Cerebral oxygen desaturation is associated with early postoperative neuropsychological dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2004;18(5):552-558.
81. Matta BF, Lam AM. The rate of blood withdrawal affects the accuracy of jugular venous bulb. Oxygen saturation measurements. *Anesthesiology*. 1997;86(4):806-808.
82. Nagdyman N, Ewert P, Peters B, u. a. Comparison of different near-infrared spectroscopic cerebral oxygenation indices with central venous and jugular venous oxygenation saturation in children. *Paediatr Anaesth*. 2008;18(2):160-166.
83. Schindler E, Zickmann B, Müller M, u. a. Cerebral oximetry by infrared spectroscopy in comparison with continuous measurement of oxygen saturation of the jugular vein bulb in interventions of the internal carotid artery. *VASA*. 1995;24(2):168-175.
84. Macmillan CS, Andrews PJ. Cerebrovenous oxygen saturation monitoring: practical considerations and clinical relevance. *Intensive Care Med*. 2000;26(8):1028-1036.



## **7. Danksagung**

Beim Erstellen dieser Arbeit waren mir mehrere Menschen sehr behilflich, wofür ich mich hiermit bedanken möchte.

Großer Dank gilt Prof. Dr. Michael Bucher für die Bereitschaft diese Arbeit zu begutachten.

Zudem geht mein Dank an Dr. Stefan Moritz sowie an Dr. Matthias Arlt für die stetige Unterstützung sowie außerordentliche fachliche Betreuung.

Weiterhin möchte ich mich bei Daniel und Fabiola Schmalenberger sowie bei Georgi Kirovski für die praktische und persönliche Unterstützung bedanken.

Schließlich geht ein besonderer Dank an meine Eltern, die mir mein Studium und somit auch diese Arbeit erst ermöglicht haben.

## 8. Lebenslauf

### Daten zu meiner Person

Name:	Danijel Sikic
Geburtsdatum:	16.05.1982
Geburtsort:	92637 Weiden
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand:	ledig

### Schul Ausbildung

09/1988 – 07/1992	Grundschule in Weiden
09/1993 – 07/2001	Gymnasium in Weiden

### Zivildienst

07/2001 - 05/2002	Zivildienst
-------------------	-------------

### Hochschulausbildung

10/2002 - 12/2008	Humanmedizin an der Universität Regensburg
08/2004	Ärztliche Vorprüfung
10/2008 - 12/2008	Ärztliche Prüfung (nach neuer ÄAppO)
04/2009 – 08/2009	Promotionssemester

### Beruf

seit 09/2009	Assistenzarzt in der chirurgischen Klinik im Klinikum Landshut
--------------	--

